

23

progrès en **pédiatrie**progrès en
pédiatrie

23

Vaccinologie

coordinateur
Joël Gaudelus

Vaccinologie**doin**

من صنع إليكم معروفا فكافئوه

فإن لم تجدوا ما تكافئونه

فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه

Copyright

Sommaire

Préface

Chapitre 1 Immunologie des vaccinations

Chapitre 2 Développement clinique d'un vaccin

Chapitre 3 Pharmacovigilance des vaccins

Chapitre 4 Vaccination et santé publique

Chapitre 5 De la mise au point d'un vaccin à sa recommandation

Chapitre 6 Développement et approvisionnement des vaccins : un point de vue de l'industrie

Chapitre 7 Vaccinologie pratique

Chapitre 8 Six révolutions en vaccinologie

Chapitre 9 Evolution épidémiologique des maladies à prévention vaccinale

Chapitre 10 Le BCG Quatre-vingts ans d'histoire

Chapitre 11 Vaccination contre la polyomélite : de la mise au point des vaccins à l'éradication mondiale

Chapitre 12 Vaccins anticoquelucheux

Chapitre 13 Vaccins antirougeoleux : vers l'élimination de la rougeole ?

Chapitre 14 Vaccins antirubéoleux, vaccins triples contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Chapitre 15 Vaccin antivaricelleux

Chapitre 16 Vaccin anti-hépatite B

Chapitre 17 Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant

Chapitre 18 Vaccins multivalents : interactions antigéniques, qualité et dureté de la protection

Chapitre 19 Vaccins polysaccharidiques conjugués

Chapitre 20 Vaccin contre les infections invasives à *Haemophilus* de type B

Chapitre 21 Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué

Chapitre 22 Vaccins contre le méningocoque

Chapitre 23 Vaccination anti-rotavirus

Chapitre 24 Vaccin contre la grippe

Chapitre 25 Vaccins anti-papillomavirus : avancées et perspectives

Chapitre 26 Vaccins antipalustres

Chapitre 27 Perspectives vaccinales contre le VIH

Chapitre 28 Voies d'administration des vaccins

Chapitre 29 Vaccinations et maladies sous-jacentes

Chapitre 30 Vaccination du prématuré

Chapitre 31 Vaccination chez l'enfant voyageur


Chapitre 32 Vaccination chez l'enfant adopté


Index thématique


Chapitre 1 Immunologie des Vaccinations


Claire-Anne Siegrist


Points essentiels


 Le développement de nouveaux vaccins génère d'innombrables questions liées à leur efficacité, leur utilisation ou leur sécurité, faisant appel à des notions d'immunologie vaccinale.


 Les vaccins mobilisent l'immunité innée focale (vaccins non vivants) ou générale (vaccins vivants), ces réactions étant responsables d'effets indésirables inflammatoires locaux ou systémiques.

 La protection conférée par les vaccins actuels repose essentiellement sur l'induction d'anticorps neutralisants réduisant rapidement la charge microbienne.


 Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (2-3 semaines) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans des centres germinatifs de la rate et des ganglions; une durée qui explique aussi l'intervalle minimal à respecter entre deux doses du même vaccin (3-4 semaines) et détermine le meilleur moment pour effectuer une sérologie postvaccinale.


 La prise en charge des antigènes est spécifique et indépendante, permettant l'administration en des sites distincts de vaccins différents à n'importe quel intervalle de temps (jours, semaines) ou celle de vaccins combinés multivalents.


 La maturation de l'avidité des anticorps nécessitant l'induction de lymphocytes T CD4+ et de centres germinatifs, elle n'est pas induite par les vaccinations avec des polysaccharides, à moins qu'ils ne soient conjugués à une protéine porteuse.


 L'intensité des réponses anticorps dépend de l'antigène, de sa dose, de l'adjuvant, de l'âge de l'enfant, de l'état de santé, de maladie ou de stress et de facteurs génétiques.

 Les schémas de primovaccination comprennent généralement 2 doses initiales (3 pour les nourrissons), données à un intervalle minimal de 1 mois.

 La persistance des anticorps de vaccination reflète essentiellement celle de plasmocytes survivant dans la moelle osseuse et dépend du type de vaccin, du schéma de vaccination, de l'âge à la fin de la vaccination, de l'intensité de la réponse initiale et de facteurs environnementaux.

 Les lymphocytes B mémoire sont induits en parallèle aux plasmocytes et résident dans les ganglions. Leur différenciation complète nécessite plusieurs mois (4-6), après lesquels une réexposition antigénique est suivie d'une augmentation rapide (quelques jours) de taux élevés d'anticorps de haute affinité.

 La persistance prolongée de l'immunité mémoire permet de ne jamais devoir recommencer un schéma de vaccination, qu'il suffit de reprendre là où il s'est arrêté, quelle que soit la durée de l'interruption.

 La réactivation de l'immunité mémoire nécessitant quelques jours, sa participation à la protection vaccinale peut être très limitée (tétanos), essentielle (hépatite B) ou encore à définir (vaccins glycoconjugués).

Une ère nouvelle s'est ouverte dans le domaine des vaccinations, marquée par le développement de nombreux nouveaux vaccins permettant d'allonger considérablement la liste des maladies susceptibles d'être prévenues par la vaccination (tab. 1.1) et ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de santé publique et individuelle. Ce développement exponentiel soulève de nombreuses questions: comment ces vaccins fonctionnent-ils? Quelles sont leurs influences sur l'organisme et en particulier sur le système immunitaire? Pourquoi certains vaccins nécessitent-ils des rappels réguliers alors que d'autres restent efficaces sans qu'un rappel ne soit nécessaire? Sur quelles bases le calendrier vaccinal est-il construit? Pourquoi y a-t-il certains intervalles à respecter entre les vaccins et pourquoi ces intervalles varient-ils selon les vaccins et les schémas de vaccination? Les effets des vaccins sont-ils différents lorsqu'il s'agit de vaccins monovalents ou combinés? Le système immunitaire peut-il réellement prendre en charge des dizaines d'antigènes simultanément ou y a-t-il un risque de surcharge immunitaire, en particulier pour le système encore immature des nourrissons?

Tableau 1.1 Caractéristiques vaccinales et mécanismes protecteurs

Type de vaccins	Vaccins	Mécanismes protecteurs*
Micro-organismes vivants	Polio oral Rougeole, oreillons, rubéole Varicelle Fièvre jaune BCG	Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ et CD8+ Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ et CD8+ Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ et CD8+ Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ et CD8+ Lymphocytes T CD4+ (activation macrophagique)
Micro-organismes inactivés	Coqueluche (vaccins entiers) Vaccin polio inactivé Hépatite A	Anticorps + lymphocytes T CD4+ (?) Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ (?) Anticorps neutralisants
Toxoïdes	Tétanos Diphtérie	Anticorps neutralisants antitoxine Anticorps neutralisants antitoxine
Sous-unités	Hépatite B Coqueluche (vaccins	Anticorps neutralisants (+ mémoire immunitaire)

	acellulaires) Grippe	Anticorps + lymphocytes T CD4+ (?) Anticorps neutralisants + lymphocytes T CD4+ effecteurs (?)
Polysaccharides (PS)	Pneumocoques PS Méningocoques PS	Anticorps anticapsule (opsonophagocytose) T- indépendants Anticorps anticapsule (opsonophagocytose) T- indépendants
Glycoconjugués	Hib conjugués Vaccin conjugué pneumococcique Vaccin conjugué méningococcique	Anticorps anticapsule (+ mémoire immunitaire?) Anticorps anticapsule (+ mémoire immunitaire?) Anticorps anticapsule (+ mémoire immunitaire?)
Type de vaccins	Vaccins	Mécanismes protecteurs*

* Mécanismes essentiels. Les lymphocytes CD4+ participent à l'induction de toutes les réponses anticorps, à l'exception de celles induites par les vaccins polysaccharidiques.

Qu'elles touchent à l'efficacité des vaccins, aux stratégies susceptibles d'atteindre les objectifs fixés ou à la sécurité des vaccinations, ces questions font toutes appel à des notions d'immunologie, une science récente, complexe et d'un abord relativement difficile. Le but de ce chapitre est ainsi d'extraire du vaste domaine de l'immunologie les éléments utiles, nécessaires et suffisants à la compréhension de l'immunologie des vaccinations pour permettre aux médecins de comprendre le fonctionnement des vaccins qu'ils utilisent et les bases immunologiques du calendrier vaccinal, de concevoir des schémas de rattrapage vaccinal individualisés en ayant mieux intégré les principes du nombre de doses ou des intervalles à respecter et de mieux répondre aux interrogations de parents parfois inquiets de l'utilisation de vaccins dont ils n'ont eux-mêmes pas bénéficié dans leur enfance.

I Que se passe-t-il au site d'injection?

Pour être efficace, la vaccination doit permettre au système immunitaire d'identifier des antigènes comme étrangers et de lancer les processus immunitaires qui aboutiront à l'induction des mécanismes nécessaires à la protection. Cela nécessite la participation de l'immunité innée, un ensemble de cellules hématopoïétiques (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) dotées de récepteurs de surface reconnaissant des structures répétitives présentes à la surface ou à l'intérieur des micro-organismes et les signalant

comme étant de nature étrangère [1.1 , 1.2 , 1.3].

Cette immunité innée est recrutée et activée spontanément lors d'une infection, ou par les vaccins vivants. Après administration d'un vaccin viral vivant atténué (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune...), les particules virales se disséminent rapidement par le réseau vasculaire, s'étendent à travers l'organisme, se multipliant et activant le système immunitaire inné comme lors d'une infection naturelle dont on aurait simplement court-circuité la première phase de réplication nasopharyngée. L'induction des anticorps et des réponses cellulaires spécifiques (voir *infra*) est ainsi initiée simultanément dans l'ensemble des ganglions lymphatiques de l'organisme. Le choix du site d'injection ou de la voie d'administration (sous-cutanée ou intramusculaire) est donc de peu d'importance pour les vaccins vivants viraux atténués, les réactions inflammatoires locales (liées au volume injecté plutôt qu'à la composition vaccinale) étant rares et les symptômes systémiques éventuels (fièvre, myalgies, éruption, etc.) ne survenant qu'après la période d'incubation physiologique nécessaire à la réplication virale (7-21 jours selon les vaccins).

Les vaccins non vivants, qu'ils soient entiers ou fragmentés, mono ou multivalents, polysaccharidiques ou conjugués (*tab. 1.1*) contiennent également des motifs antigéniques leur permettant d'être reconnus comme étrangers. Mais leur développement inclut des étapes de purification diminuant les concentrations de substances microbiennes capables d'activer directement les cellules de l'immunité innée. L'injection d'antigènes purifiés est donc suivie de leur élimination rapide par des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages) incapables d'activer les réponses lymphocytaires nécessaires à la protection... Pour être efficaces, les vaccins non vivants nécessitent donc d'être formulés avec un adjuvant (adjuvare = aider) ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques [1.2]. Les cellules dendritiques sont les seules cellules de l'organisme capables d'activer des lymphocytes naïfs. Elles sont très abondantes dans le derme (d'où la forte immunogénicité des injections intradermiques) et patrouillent à travers les réseaux capillaires dans les tissus bien vascularisés, comme les muscles. Elles sont en revanche peu nombreuses dans le tissu adipeux, expliquant que les injections sous-cutanées sont moins efficaces que les injections intramusculaires, en particulier lorsqu'une immunogénicité maximale est souhaitée (vaccination contre l'hépatite B, par exemple).

L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigèneadjuvant sont responsables de la rougeur, la chaleur, la sensibilité, parfois observées au site d'injection des vaccins non vivants. Cette inflammation est initiée dans les heures suivant l'injection vaccinale, maximale après environ 24 heures, puis diminue rapidement. En effet, les cellules dendritiques qui ont pris en charge les antigènes vaccinaux migrent rapidement vers les ganglions lymphatiques, drainant le site vaccinal (ganglions axillaires en cas d'injection dans le deltoïde ou inguinaux lors d'injection dans le quadriceps) où elles vont initier les réponses immunes spécifiques nécessaires à la protection. À la différence des vaccins vivants, les réponses immunes primaires sont donc induites de manière extrêmement focale: essentiellement dans un seul groupe

ganglionnaire drainant le site de vaccination. Ainsi, il suffit que plusieurs vaccins soient injectés en des sites différents (deux deltoïdes, deux quadriceps) pour que les réactions et réponses qu'ils induisent restent absolument indépendantes.

II Quels sont les mécanismes de protection induits par les vaccinations?

La protection vaccinale découle de l'induction de réponses lymphocytaires spécifiques des antigènes vaccinaux:

- induction d'anticorps capables de neutraliser toxines, virus ou bactéries et/ou de recouvrir les micro-organismes pour faciliter leur phagocytose et leur élimination (opsonophagocytose);
- induction de lymphocytes T CD4+ auxiliaires soutenant la production d'anticorps
- et/ou induction de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

Le rôle des anticorps est ainsi de réduire rapidement la charge microbienne et d'éliminer les pathogènes extracellulaires, les lymphocytes effecteurs T se chargeant de l'élimination des pathogènes ayant gagné un accès intracellulaire.

Le *tableau 1.1* indique les mécanismes effecteurs principaux sur lesquels repose la protection conférée par les vaccins actuellement disponibles [1.3]. Ceux-ci peuvent être parfaitement déterminés, comme le seuil d'anticorps circulants nécessaires à la protection antitétanique, ou encore en partie hypothétiques ou controversés, comme dans le cas de la vaccination anticoqueluche. À l'exception du vaccin BCG dont l'efficacité repose exclusivement sur l'induction de lymphocytes T CD4+ effecteurs, la protection vaccinale repose essentiellement sur l'induction d'anticorps spécifiques. Ce sont donc essentiellement les mécanismes contrôlant l'induction des réponses anticorps qui déterminent l'efficacité vaccinale et qui seront revus en détail dans ce chapitre.

III Comment les vaccins induisent-ils des anticorps protecteurs?

Les réponses vaccinales spécifiques sont induites dans la rate et dans les ganglions lymphatiques auxquels parviennent les antigènes, sous forme soluble et/ou transportés par les cellules dendritiques. Les lymphocytes B présents dans la zone marginale y sont exposés les premiers. Ceux dont les récepteurs de surface (immunoglobulines) leur permettent de se fixer à un antigène sont rapidement activés, se divisent et se différencient en plasmocytes, qui produisent les mêmes immunoglobulines que celles présentes à leur surface (*fig. 1.1*). Cette réaction est très rapide et permet à des anticorps, essentiellement des IgM, d'apparaître dans le sang déjà quelques jours après infection ou vaccination [1.4]. Cette réaction des lymphocytes B présents dans la zone marginale de la rate est caractéristique des réponses induites par les vaccins polysaccharidiques (pneumocoques, méningocoques). Mais ces réponses anticorps ne sont ni très efficaces, ni très abondantes et leur durée est courte.

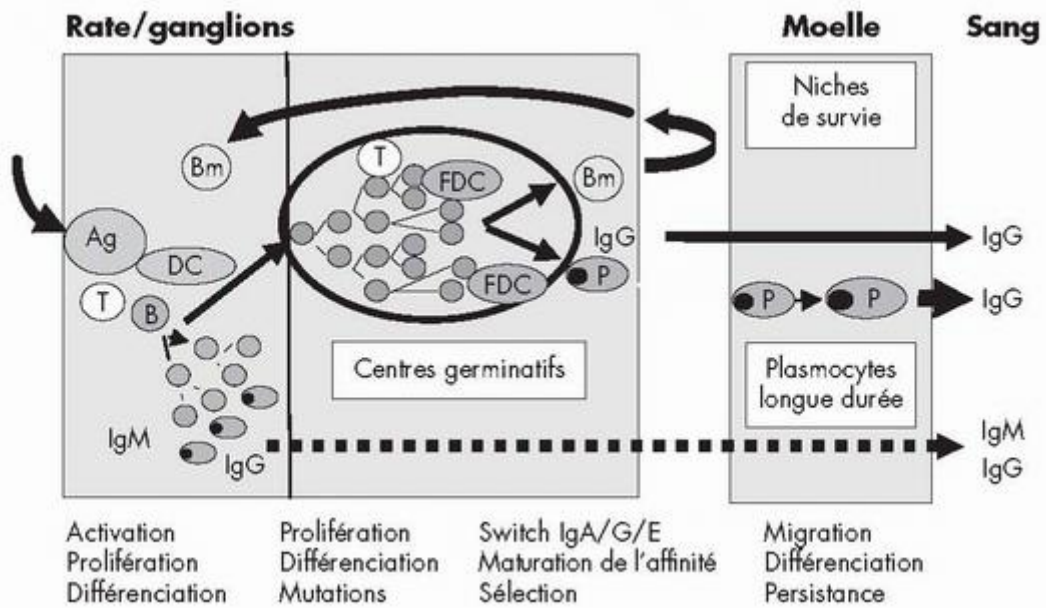


Figure 1.1 Induction de réponses anticorps après vaccination Les antigènes (Ag) parvenus dans la rate et les ganglions de drainage du site de vaccination sont reconnus par les lymphocytes B (B) portant à leur surface des immunoglobulines spécifiques, qui sont alors activées. Une première phase de prolifération et différenciation permet une réponse anticorps (essentiellement IgM) rapide mais peu importante. Les lymphocytes B recevant également des signaux d'activation par les lymphocytes T sont dirigés vers des cellules folliculaires dendritiques (FDC) au contact desquelles ils se multiplient au sein de centres germinatifs. Leur prolifération est accompagnée de leur différenciation en plasmocytes (P) IgG, IgA ou IgE producteurs d'anticorps ayant une affinité accrue pour l'antigène. Ces plasmocytes meurent rapidement, à moins qu'ils ne gagnent une niche de survie dans la moelle osseuse qui constitue le réservoir principal de production des anticorps. Au sein des centres germinatifs, d'autres lymphocytes de même spécificité se différencient en lymphocytes B mémoire (Bm). Ceux-ci retournent vers les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, prêts à être réactivés par une prochaine exposition à l'antigène ayant induit leur activation initiale.

D'autres lymphocytes B, situés dans les régions extrafolliculaires, reçoivent-en plus du signal délivré par l'antigène à travers leurs immunoglobulines de surface - des signaux de costimulation délivrés par des lymphocytes CD4+ [1.5]. Certains lymphocytes B initialement activés dans les régions extrafolliculaires suivent alors une voie de différenciation différente passant par la formation de centres (ou follicules) germinatifs (fig. 1.1). Ces centres germinatifs sont nucléés par des cellules folliculaires dendritiques (FDC), qui retiennent des fragments d'antigène à leur surface, produisent des molécules (chémokines) attirant les lymphocytes B activés et leur délivrent des signaux de différenciation les protégeant de la mort cellulaire programmée (apoptose). Au sein de ces centres germinatifs, les lymphocytes B se multiplient activement et, pendant ces divisions cellulaires, les gènes codant leurs immunoglobulines subissent de nombreuses mutations [1.6]. Certaines de ces mutations permettent le

changement de classe, les lymphocytes B IgM+ devenant IgG+, IgA+ ou IgE+. D'autres mutations, les plus nombreuses, touchent le site de fixation à l'antigène et diminuent la capacité des immunoglobulines à la surface des lymphocytes B à fixer l'antigène: ces cellules ne sont plus retenues au contact des FDC et meurent par apoptose. D'autres mutations confèrent au contraire à certains lymphocytes B une affinité plus grande pour l'antigène. Ces lymphocytes B bénéficient alors d'un avantage de sélection majeur dans le processus de compétition cellulaire pour les signaux de survie dispensés au sein des centres germinatifs par les cellules FDC. Ils sont «sélectionnés» et poursuivent leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps [1.7].

Deux à trois semaines après l'injection vaccinale, un grand nombre de plasmocytes a été produit au sein des centres germinatifs, et ces plasmocytes fabriquent des immunoglobulines dont la capacité de fixation à l'antigène (affinité) est égale ou supérieure à celle des lymphocytes B initialement activés. Ces plasmocytes induits dans la rate et les ganglions sont directement responsables du pic d'anticorps circulant, atteint environ 1 mois après vaccination. Très sensibles à l'apoptose, ils meurent rapidement lorsque la réaction folliculaire prend fin (environ 6 semaines), entraînant en parallèle une diminution rapide du taux d'anticorps dans les mois suivant la vaccination [1.7].

La compréhension des mécanismes décrits ci-dessus permet de répondre à bon nombre de questions de pratique vaccinale, comme le temps nécessaire à l'induction d'anticorps de vaccination (2-3 semaines étant nécessaires à la différenciation lymphocytaire B dans des centres germinatifs), l'intervalle minimal entre deux doses du même vaccin (3-4 semaines, la durée moyenne de la réaction germinative) ou le meilleur moment pour déterminer l'intensité d'une réponse vaccinale, par exemple après vaccination contre l'hépatite B (environ 4 semaines après une vaccination, pour se situer au pic d'anticorps). Cette compréhension justifie le développement de vaccins multivalents, le système immunitaire prenant chaque antigène en charge de façon spécifique et remarquablement indépendante, ou l'administration de vaccins différents à n'importe quel intervalle de temps (jours, semaines) - à l'exception de deux vaccins vivants, qu'il est recommandé de donner simultanément ou bien à un intervalle d'au moins 4 semaines. Enfin, ces éléments permettent enfin de comprendre pourquoi les anticorps induits par les vaccins polysaccharidiques ont une avidité plus faible que ceux induits par les vaccins conjugués: le processus de maturation de l'affinité des anticorps nécessite l'induction de centres germinatifs, donc la coactivation des lymphocytes B par l'antigène et par les lymphocytes T [1.7]. La prise en charge des polysaccharides par les cellules dendritiques n'aboutissant pas à leur présentation par le système HLA, les vaccins polysaccharidiques n'activent pas les lymphocytes T (voir 1. VIII) et n'induisent donc pas de centres germinatifs. C'est cette observation qui a conduit au développement de vaccins glycoconjugués (voir 10), dans lesquels les polysaccharides sont conjugués à une protéine porteuse, source de peptides antigéniques capables d'activer les lymphocytes T CD4+ et donc d'induire des centres germinatifs générateurs de lymphocytes B sélectionnés pour leur affinité plus élevée.

IV Quels sont les facteurs soutenant ou limitant les réponses anticorps?

De nombreux facteurs déterminent l'intensité des réactions décrites ci-dessus. Ceux-ci incluent:

- la nature de l'antigène et son immunogénicité intrinsèque, c'est-à-dire sa capacité à être reconnu par un nombre plus ou moins élevé de lymphocytes (réponses antitétanos supérieures aux réponses antidiphthérie);
- sa capacité à activer, ou non, les lymphocytes T, et donc les centres germinatifs (vaccins polysaccharidiques ou conjugués);
- la dose d'antigène, son augmentation allant souvent de pair avec une augmentation des réponses anticorps, une observation utilisée lorsque la compétence immunitaire est amoindrie (vaccins contre l'hépatite B à double dosage pour les patients en dialyse);
- les adjuvants, par leur capacité à retenir l'antigène et à activer plus ou moins efficacement les cellules dendritiques;
- l'âge de l'enfant: la compétence immunitaire étant acquise progressivement, les nourrissons développent des réponses anticorps d'autant plus faibles qu'ils sont plus jeunes et ne répondent pas aux vaccins polysaccharidiques avant l'âge de 2 ans [1.8];
- l'état de santé, de maladie ou de stress, qui influence directement l'immunité innée et par conséquent les capacités de réponses lymphocytaires;
- de nombreux facteurs génétiques, l'influence de la génétique sur les réponses anticorps des nourrissons étant particulièrement bien mise en évidence par les études comparant vrais et faux jumeaux et allant bien au-delà de la génétique du système HLA [1.9].

Les facteurs qui limitent l'efficacité relative des réponses anticorps découlent peut-être de la nécessité d'une protection contre des réponses excessives ou indésirables... Ils ont pour conséquence qu'à l'exception des vaccins vivants, rares sont les vaccins qui induisent des taux significatifs d'anticorps après une seule dose vaccinale, même chez des sujets sains. Ainsi, les schémas de primovaccination comprennent généralement 2 doses initiales données à un intervalle minimal de 1 mois (0 et 1 mois), une 3^e dose étant nécessaire chez les nourrissons en raison de l'immaturité de leur système immunitaire. Pour certains vaccins, comme celui contre l'hépatite A, les deux premières doses sont «combinées», permettant un schéma de primovaccination avec 1 seule dose. Dans les deux cas, la primovaccination doit être suivie d'une dose de rappel après un délai de quelques mois (voir 1. VI).

V Quels sont les facteurs permettant la persistance des réponses anticorps?

Les plasmocytes induits dans la rate et les ganglions ne survivent que tant qu'ils reçoivent des signaux leur permettant de résister à l'apoptose. Lorsque ces signaux ne sont plus générés par les centres germinatifs, seuls survivront les plasmocytes capables de gagner d'autres niches de survie [1.10]. Ces niches ont récemment été identifiées dans la moelle osseuse, où des cellules stromales produisent les chémokines capables d'attirer les plasmocytes ayant acquis de nouvelles propriétés de migration à leur sortie des centres germinatifs, de les

retenir et de leur délivrer ainsi de façon prolongée des signaux de survie [1.11]. La moelle osseuse constitue ainsi le réservoir principal de plasmocytes producteurs d'anticorps IgG de haute affinité [1.7]. Ces plasmocytes médullaires permettent le maintien des anticorps circulants pendant des années. La persistance ou la lente diminution du taux d'anticorps est ainsi directement liée au taux d'anticorps atteint quelques mois après la vaccination, donc probablement au nombre de plasmocytes ayant été capables d'atteindre des niches de survie dans la moelle osseuse, même s'il n'est pas encore établi si les cellules qui produisent des anticorps de nombreuses années après une vaccination sont les plasmocytes générés initialement ou des cellules s'étant renouvelées par homéostasie. Quels que soient les mécanismes exacts, il est possible de «prédire» la durée de persistance des anticorps de vaccination, par exemple contre l'hépatite B, en tenant compte du schéma vaccinal et du taux d'anticorps initial [1.12].

La durée de persistance des anticorps de vaccination est influencée par plusieurs facteurs:

- le type de vaccins, les vaccins vivants induisant des réponses anticorps très prolongées, peut-être par la persistance d'antigènes microbiens dans l'organisme, alors que les anticorps induits par les vaccins polysaccharidiques - qui n'induisent pas de centres germinatifs et donc des plasmocytes - restent probablement incapables d'atteindre les niches nécessaires à leur survie et disparaissent en quelques années;
- le schéma de vaccination, la persistance à long terme nécessitant généralement qu'une injection de rappel ait eu lieu plusieurs mois après la primovaccination, de façon à réactiver des cellules mémoire et à générer suffisamment de plasmocytes (*voir infra*);
- l'âge à la vaccination, les réponses vaccinales induites dans la première année de vie disparaissant en quelques mois à moins d'un rappel dans la 2^e année;
- des facteurs environnementaux susceptibles de diminuer la persistance des anticorps, par modification du catabolisme des immunoglobulines (malaria) ou d'autres mécanismes encore mal connus (compétition pour des niches de survie?).

VI Mémoire immunitaire: comment est-elle induite, maintenue, réactivée?

Bien qu'elle puisse être prolongée, la persistance des plasmocytes n'est pas éternelle. Il faut donc s'attendre à voir diminuer avec le temps puis disparaître les anticorps induits par toutes les vaccinations... à moins qu'une exposition antigénique ne réactive l'immunité mémoire.

Les lymphocytes B mémoire sont induits dans les centres germinatifs, donc lors des réactions T-dépendantes. Ils ont donc subi les processus de mutations et de sélection permettant à leurs immunoglobulines de surface (et à celles qu'ils sécréteront) d'augmenter leur affinité pour l'antigène. Mais les étapes finales de leur différenciation, dans les centres germinatifs et par la suite, sont distinctes de celles conduisant à la formation de plasmocytes. Alors que les plasmocytes acquièrent les compétences nécessaires pour migrer vers les niches de survie

de la moelle osseuse et produire des anticorps en grande quantité, les lymphocytes B mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, y compris dans les ganglions à distance du site d'injection vaccinal (fig. 1.1) [1.6]. Cette migration des lymphocytes mémoire leur permet de répondre à une vaccination de rappel administrée à un site d'injection parfois très distant (contralatéral) du site initial. Ces lymphocytes mémoire constituent ainsi un réseau de cellules compétentes, spécifiques de l'antigène les ayant initialement activées. Ces cellules mémoire ne produisent pas d'anticorps mais restent dans les zones ganglionnaires dans lesquelles arrivent les antigènes et sont prêtes à se différencier très rapidement (quelques jours) en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité dès leur activation [1.6]. Il est important de souligner que cette différenciation des lymphocytes B mémoire est relativement lente, un délai de plusieurs mois (4 à 6 mois) étant ainsi nécessaire pour que la réexposition antigénique induise des réponses mémoire, dites secondaires [1.13].

L'activation des lymphocytes B mémoire nécessite leur réexposition à l'antigène. Celle-ci peut résulter d'une exposition naturelle (colonisation, infection), d'une exposition antigénique mimée (injection de polysaccharides capsulaires après primovaccination glycoconjuguée) ou d'une injection vaccinale de rappel. Elle entraîne un nouveau cycle de différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité ne nécessitant pas de devoir repasser par l'induction de centres germinatifs [1.6]. Ainsi, la réactivation de l'immunité mémoire est suivie par une augmentation rapide (quelques jours) d'anticorps de haute affinité dont le taux reflète directement l'efficacité de la réactivation de l'immunité mémoire, et donc de son induction initiale. La mesure du taux d'anticorps 1 à 2 semaines après une injection de rappel et la confirmation de la présence d'anticorps de plus haute affinité que ceux induits par la primovaccination sont donc les façons les plus simples, et les plus pertinentes, de caractériser une réponse secondaire en mesurant la réactivation fonctionnelle de l'immunité mémoire. Ces analyses permettent de vérifier qu'un délai minimal de plusieurs mois (4-6 mois) est nécessaire entre 2 doses vaccinales pour observer des réponses de type secondaire [1.13].

Les déterminants de l'immunité mémoire sont donc ceux qui influencent son induction et/ou sa réactivation. Encore moins bien définis que les facteurs déterminant l'intensité des réponses anticorps, ils incluent essentiellement la nature de l'antigène, en particulier sa capacité à activer les lymphocytes T et donc les centres germinatifs indispensables à l'induction de l'immunité mémoire. La dose d'antigène pourrait jouer un rôle, les doses antigéniques plus faibles étant parfois associées à des réponses anticorps plus faibles mais à une meilleure capacité de réactivation ultérieure (exemple des vaccins glycoconjugués). Alors que le jeune âge limite l'intensité des réponses anticorps, même la vaccination néonatale (contre l'hépatite B, par exemple) est capable d'induire des cellules mémoire qui seront réactivées par les doses suivantes [1.8]. L'influence des adjuvants sur les réponses mémoire semble essentiellement découler de leur capacité à augmenter l'intensité des réponses primaires, et donc probablement le nombre des cellules mémoire. En effet, une réaction directe est le plus souvent observée entre l'intensité des réponses primaires (reflétée par le taux d'anticorps atteint 4 semaines après la fin de la

primovaccination) et l'intensité des réponses au rappel vaccinal. Cela est particulièrement bien mis en évidence par la vaccination contre l'hépatite B, les réponses à un rappel étant bien plus robustes pour les sujets ayant atteint un taux de 100 UI/L plutôt que de 10 UI/L d'anti-HBsAg après la 3^e dose vaccinale [1.14].

La persistance des cellules mémoire est donc essentiellement indépendante de l'antigène vaccinal, apparemment assurée par une prolifération homéostatique dont les mécanismes sont encore en partie méconnus [1.15]. Elle peut être d'une durée très prolongée, ainsi que le démontre l'induction de réponses de type secondaire par une simple dose de rappel administrée des années, voire des dizaines d'années après la dernière dose reçue. Ces observations, ainsi que les études menées chez la souris, font suggérer que la mémoire immunitaire pourrait persister pendant plusieurs décennies, si ce n'est «à vie». Les facteurs déterminant éventuellement la durée de cette persistance ne sont pas encore identifiés. Mais quoi qu'il en soit, une immunité mémoire correctement induite persiste suffisamment longtemps (plusieurs dizaines d'années) pour qu'il ne soit jamais nécessaire de reprendre à zéro un schéma de vaccination: quel que soit l'intervalle écoulé, il suffit de donner les doses manquantes.

VII Mémoire immunitaire: quel rôle dans la protection?

Les cellules B mémoire ne produisant pas d'anticorps, elles ne confèrent aucune protection... avant d'être réactivées et se différencier en plasmocytes. Cette différenciation, même si elle est bien plus rapide que l'induction de réponses primaires, nécessite tout de même un délai de quelques jours après exposition antigénique. Ainsi, le rôle de la mémoire immunitaire dans le maintien de la protection vaccinale est-il extrêmement limité pour les maladies caractérisées par une production antigénique trop restreinte (toxine du tétanos), ou d'évolution fulgurante (méningococcémie), mais considérable pour les maladies dont l'incubation est lente (semaines) et la phase initiale asymptomatique. L'hépatite B est le prototype de ces affections, son incubation de plusieurs semaines permettant une infection virale aiguë asymptomatique capable de réactiver les réponses mémoire, et donc d'interrompre l'évolution vers l'hépatite B chronique et ses complications [1.16].

Le rôle de la mémoire immunitaire dans la protection vaccinale est au centre des questions posées par les vaccins glycoconjugués (Hib, pneumocoques, méningocoques), dont l'efficacité immédiate est médiée par la production d'anticorps ne persistant pas au-delà de quelques années, voire quelques mois en l'absence de rappel dans la 2^e année de vie [1.17 , 1.18]. En termes de santé publique, le maintien de l'efficacité vaccinale repose clairement sur la prévention du portage pharyngé de ces bactéries encapsulées et donc sur l'induction d'une immunité de groupe. Mais les situations où cette immunité de groupe n'est pas induite ou maintenue posent la question encore non résolue des stratégies (doses, rappels) nécessaires à la prévention individuelle. La question du maintien de l'immunité, individuelle ou de groupe, en l'absence de réexposition à des micro-organismes éliminés par la vaccination, est également au centre des interrogations et des mesures de surveillance. De nombreuses études actuellement en cours devraient permettre une meilleure

compréhension au cours des prochaines années.

VIII Réponses lymphocytaires T: quelle contribution à la protection vaccinale?

Dans les ganglions lymphatiques où sont induites les réponses anticorps se développent en parallèle les réponses lymphocytaires T. Pendant leur parcours depuis le site d'injection, les cellules dendritiques ayant capturé des antigènes vaccinaux les ont fragmenté en petits peptides, qu'elles présentent alors à leur surface dans les niches formées au sein des molécules du système HLA. Pendant leur migration, l'activation des cellules dendritiques a augmenté l'expression à leur surface de molécules capables de fournir aux lymphocytes des signaux de costimulation [1.19]. Les lymphocytes T CD4⁺ reconnaissent les peptides antigéniques présentés par les molécules HLA de classe II, les T CD8⁺ se fixant aux molécules HLA de classe I [1.20]. Les lymphocytes T dont la spécificité du récepteur de surface leur permet de reconnaître un peptide antigénique spécifique reçoivent ainsi les signaux nécessaires à leur activation. Cette nécessité d'un double signal (antigène + costimulation) constitue un mécanisme important de spécificité limitant l'essentiel de l'activation immunitaire aux cellules directement concernées.

Les réponses T CD8⁺ sont essentiellement induites par les micro-organismes vivants, qui pénètrent dans le cytoplasme cellulaire et trouvent ainsi un accès efficace aux molécules HLA de classe I. En revanche, tous les vaccins, à l'exception des vaccins polysaccharidiques, induisent des réponses lymphocytaires T CD4⁺. L'activation initiée par les cellules dendritiques déclenche leur différenciation vers deux voies distinctes (*fig. 1.2*) [1.21]. La voie Th1, caractérisée par la production d'interféron gamma et de TNF alpha, joue un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, soit directement (cytokines), soit par l'activation des macrophages et le soutien à la différenciation des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques [1.22]. La voie Th2 aboutit à la production d'IL-4, IL-5 et IL-13, qui soutiennent la différenciation des lymphocytes B et jouent ainsi un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes extracellulaires [1.23]. Cette division, utile à la compréhension, est arbitraire et souvent source de conclusions erronées. Il serait ainsi faux de conclure qu'il faut induire des réponses de type Th2 pour avoir de bonnes réponses anticorps: la vaccination contre l'hépatite B, particulièrement immunogénique, induit plus d'interféron gamma que de réponses Th2 [1.24].

Le devenir des lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺, qui sont destinés essentiellement à l'élimination des pathogènes intracellulaires par leurs activités cytotoxiques, est caractérisé par une phase d'expansion suivie de la mort par apoptose de la majorité des cellules devenues effectrices. D'autres cellules deviennent des cellules mémoire, survivant par homéostasie et restant capables de se différencier quelques heures après exposition antigénique en des cellules effectrices extrêmement compétentes. Les règles gouvernant la différenciation lymphocytaire T vers les voies effectrices et/ou mémoire et leur persistance sont encore à l'étude [1.25 , 1.26].

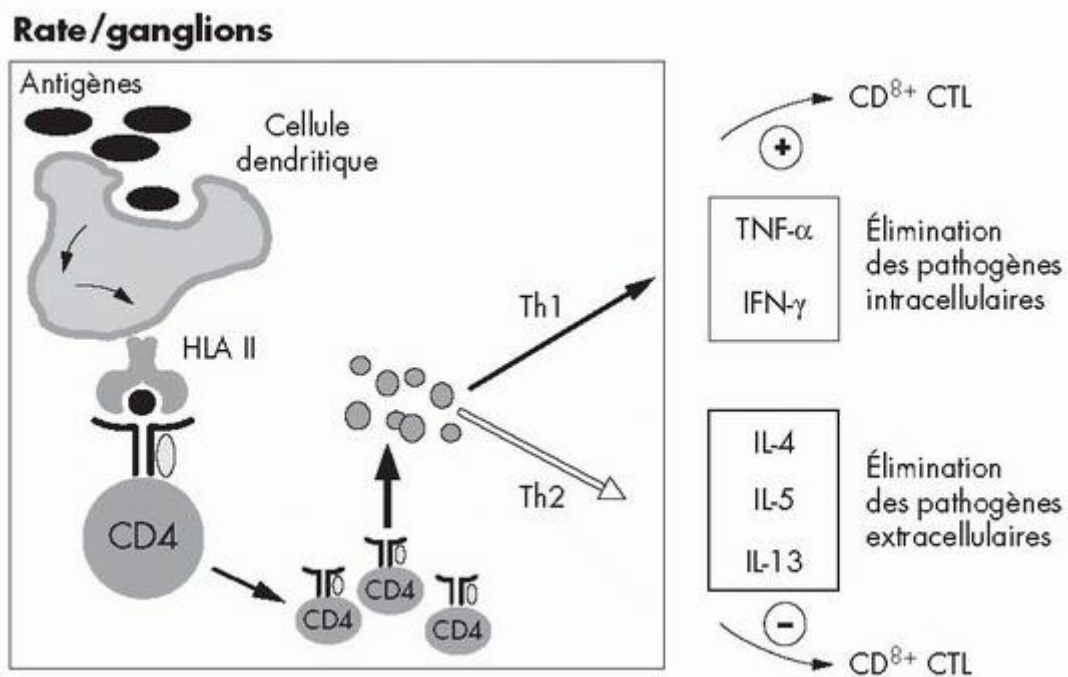


Figure 1.2 Différenciation lymphocytaire et mécanismes effecteurs Les cellules dendritiques capturent les antigènes protéiques, les fragmentent et en présentent les peptides à leur surface grâce aux molécules du système HLA. Les lymphocytes CD4+ spécifiques de l'antigène se différencient selon deux voies principales, selon les signaux d'activation qu'ils reçoivent des cellules dendritiques. Les lymphocytes Th1 deviennent producteurs d'interféron gamma et de TNF alpha, soutiennent la différenciation des lymphocytes CD8+ cytotoxiques (CTL) et participent ainsi à l'élimination des pathogènes intracellulaires. Les lymphocytes Th2 augmentent leur production d'interleukines IL-4, IL-5 et IL-13, des molécules utiles au soutien des réponses anticorps et à l'élimination des pathogènes extracellulaires mais interférant avec l'induction des lymphocytes CD8+ cytotoxiques.

De très nombreux facteurs influencent la polarisation de la différenciation des lymphocytes de vaccination vers les voies Th1 ou Th2: le type de vaccins, la nature de l'antigène et sa dose, la voie d'administration, les adjuvants éventuels, des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. À l'heure actuelle, ces observations ont essentiellement été générées chez la souris et, ici aussi, des conclusions hâtives pourraient être erronées. Par exemple, bien que les sels d'aluminium exercent une influence de type essentiellement Th2, et que les réponses néonatales soient préférentiellement de type Th1, les réponses vaccinales restent dépendantes des antigènes qui y sont adsorbés (production d'interféron gamma par le vaccin contre l'hépatite B malgré son administration néonatale avec un sel d'aluminium [1.24]). Les prochaines années devraient voir apparaître de nouveaux adjuvants, et leur influence spécifique sur les cellules dendritiques moduler les réponses lymphocytaires B et T et permettre ainsi le développement de nouveaux vaccins [1.27 , 1.28]. Des premiers exemples ont déjà illustré la possibilité d'augmenter la quantité et la qualité (avidité) des réponses vaccinales par le choix d'adjuvants spécifiques, tels que

les oligonucléotides CpG dans la vaccination contre l'hépatite B [1.29].

Les lymphocytes T induits par une vaccination jouent un rôle parfois essentiel pour éliminer les pathogènes avant qu'ils n'induisent des complications (*tab. 1.1*). Leur rôle est clairement établi pour les vaccins viraux vivants atténués, qui restent efficaces même chez les sujets agammaglobulinémiques. Il est également essentiel dans la protection induite par le BCG, l'interféron gamma produit par les lymphocytes CD4+ étant requis pour l'activation des macrophages chargés d'éliminer les mycobactéries [1.30]. Les lymphocytes CD4+ participent naturellement à l'induction des réponses anticorps par tous les vaccins à l'exception des vaccins polysaccharidiques T-indépendants. Au-delà de ces fonctions, leur rôle est moins bien établi... même s'il est parfois nettement suggéré, comme dans le cas de la coqueluche où la protection persiste au-delà de la disparition des anticorps [1.31]. Leur participation à d'autres mécanismes protecteurs vaccinaux reste actuellement plus hypothétique, la démonstration de leur induction ne suffisant pas à en déduire l'importance fonctionnelle.

[Retour au début](#)

Conclusion

L'immunologie des vaccinations, une discipline en pleine expansion, permet de comprendre de mieux en mieux ce qui soutient ou limite l'efficacité vaccinale. Au-delà de son intérêt scientifique, cette compréhension a pour conséquence une utilisation immédiatement plus judicieuse des nombreux vaccins qui sont maintenant à disposition des médecins.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[1.1] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004; 5 (10): 987-95. Cité ici

[1.2] Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat Med* 2005; 11 (4 Suppl): S63-8. Cité ici

[1.3] Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*. Fourth edition. Philadelphia: Saunders, 2004. Cité ici

[1.4] Pillai S, Cariappa A, Moran ST. Marginal zone B cells. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 161-96. Cité ici

[1.5] MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, Serre K, Sze DM, Zuniga E et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 2003; 194: 8-18. Cité ici

[1.6] McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 487-513. Cité ici

- [1.7] Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (3): 230-42. Cité ici
- [1.8] Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001; 19 (25-26): 3331-46. Cité ici
- [1.9] Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA, Whittle H, Siegrist CA, Marchant A. Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. *Genes Immun* 2004; 5 (2): 122-9. Cité ici
- [1.10] Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 367-86. Cité ici
- [1.11] Tokoyoda K, Egawa T, Sugiyama T, Choi BI, Nagasawa T. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. *Immunity* 2004; 20 (6): 707-18. Cité ici
- [1.12] Vellinga A, Van Damme P, Bruckers L, Weyler JJ, Molenberghs G, Meheus A. Modelling long-term persistence of hepatitis B antibodies after vaccination. *J Med Virol* 1999; 57 (2): 100-3. Cité ici
- [1.13] Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 626-31. Cité ici
- [1.14] Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Masse R, Trudeau G et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (3): 213-8. Cité ici
- [1.15] Woodland RT, Schmidt MR. Homeostatic proliferation of B cells. *Semin Immunol* 2005; 17 (3): 209-17. Cité ici
- [1.16] Fitzsimons D, Francois G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine* 2005; 23 (32): 4158-66. Cité ici
- [1.17] Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002; 186 (9): 1353-7. Cité ici
- [1.18] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364 (9431): 365-7. Cité ici
- [1.19] Inaba K, Inaba M. Antigen recognition and presentation by dendritic cells. *Int J Hematol* 2005; 81 (3): 181-7. Cité ici

- [1.20] Krogsgaard M, Davis MM. How T cells "see" antigen. *Nat Immunol* 2005; 6 (3): 239-45. Cité ici
- [1.21] Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3 (12): 984-93. Cité ici
- [1.22] O'Garra A, Robinson D. Development and function of T helper 1 cells. *Adv Immunol* 2004; 83: 133-62. Cité ici
- [1.23] Stetson DB, Voehringer D, Grogan JL, Xu M, Reinhardt RL, Scheu S et al. Th2 cells: orchestrating barrier immunity. *Adv Immunol* 2004; 83: 163-89. Cité ici
- [1.24] Ota MO, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, Fielding K, Sanneh M, Kidd M et al. Influence of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J Immunol* 2002; 168 (2): 919-25. Cité ici
- [1.25] Antia R, Ganusov VV, Ahmed R. The role of models in understanding CD8+ T-cell memory. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (2): 101-11. Cité ici
- [1.26] Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005; 17 (3): 326-32. Cité ici
- [1.27] Robinson HL, Amara RR. T cell vaccines for microbial infections. *Nat Med* 2005; 11 (4 Suppl): S25-32. Cité ici
- [1.28] Yewdell JW, Haeryfar SM. Understanding presentation of viral antigens to CD8+ T cells in vivo: the key to rational vaccine design. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 651-82. Cité ici
- [1.29] Siegrist CA, Pihlgren M, Tougne C, Efler SM, Morris ML, AlAdhami MJ et al. Coadministration of CpG oligonucleotides enhances the late affinity maturation process of human anti-hepatitis B vaccine response. *Vaccine* 2004; 23 (5): 615-22. Cité ici
- [1.30] Ellner JJ, Hirsch CS, Whalen CC. Correlates of protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 3): S279-82. Cité ici
- [1.31] Mahon BP, Brady MT, Mills KH. Protection against *Bordetella pertussis* in mice in the absence of detectable circulating antibody: implications for long-term immunity in children. *J Infect Dis* 2000; 181 (6): 2087-91. Cité ici

Chapitre 2 Développement Clinique D'un Vaccin

Bernard Fritzell

Points essentiels

Le développement d'un nouveau vaccin comprend une série d'essais cliniques permettant l'évaluation de la tolérance, de l'immunogénicité (capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire) et enfin la protection clinique.

Comme pour tout médicament, l'évaluation clinique d'un nouveau vaccin s'inscrit dans un schéma classique d'essais séquentiels (phase I à III). Le protocole des différentes études est variable mais les essais prospectifs, randomisés, contrôlés par placebo et menés en double insu sont préférés aux essais descriptifs ouverts.

Les *essais de phase I*, où le nouveau vaccin est administré pour la première fois à l'homme, représentent une évaluation préliminaire limitée de sa tolérance, mais aussi de la capacité de l'antigène vaccinal à induire une réponse immunitaire correspondant aux caractéristiques recherchées. Les *essais de phase II* sont menés dans la population à laquelle le vaccin est destiné, très souvent les nourrissons.

Ces études multiples doivent justifier la dose de l'antigène vaccinal, sa formulation (nécessité d'un adjuvant, d'un milieu thermo-stabilisant...), la voie d'administration, et enfin le schéma et l'âge de vaccination le plus approprié pour une prévention optimale de la maladie visée. La possibilité de donner ce nouveau vaccin simultanément à d'autres vaccins, recommandés pour la tranche d'âge considérée, est aussi étudiée à ce stade du développement clinique.

Les *essais de phase III* visent à établir l'efficacité protectrice du nouveau vaccin. Ils sont différents selon l'existence d'un corrélat immunologique de protection.

En leur absence, les essais d'efficacité, prospectifs, randomisés, contrôlés et menés en double insu sont la référence. Ils mesurent la réduction de l'incidence de la maladie visée dans le groupe vacciné, par rapport au groupe témoin. Certains aspects de ces essais, comme la définition des cas et les procédures de suivi pour leur détection, méritent une attention particulière pour permettre de tirer toutes les conclusions. Ces essais de phase III, souvent longs et pouvant porter sur plusieurs milliers de sujets, requièrent d'importantes ressources.

Lorsqu'un équivalent de protection est établi, qui, pour la majorité des vaccins actuels, est représenté par les anticorps spécifiques sériques, l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau vaccin est fondée sur l'immunogénicité. La réponse immunitaire sera mesurée par des tests dont les procédures et les résultats devront être validés. L'utilisation d'un équivalent immunologique est fréquente pour l'extrapolation des données d'efficacité à d'autres populations, d'autres conditions de vaccination et enfin, d'autres formulations vaccinales.

L'évaluation de la tolérance et de l'innocuité d'un vaccin est menée de façon

rigoureuse et standardisée, tout au long du programme clinique. Le protocole de la majorité des études cliniques de phase II et III, randomisées, contrôlées et menées en double insu, permet l'évaluation de la relation causale entre un événement indésirable et l'administration du vaccin, ainsi que la différenciation des événements qui ne sont que coïncidence avec la vaccination. En général, l'ensemble des données de tolérance porte sur plusieurs milliers de sujets en fin de développement.

Ces dernières années, le champ théorique d'application de l'approche vaccinale s'est considérablement élargi, au-delà de l'immunoprophylaxie active anti-infectieuse, en particulier dans le domaine thérapeutique, avec les projets de vaccination contre certaines maladies (Alzheimer, diabète, certains cancers...). Cependant, seul le développement clinique d'un vaccin préventif contre un agent pathogène infectieux est abordé dans ce chapitre. Ainsi, les essais cliniques d'un nouveau vaccin ont pour objectif d'accumuler les données prouvant que ce dernier est, d'une part, bien toléré, d'autre part, efficace pour prévenir la maladie ciblée dans la population la plus exposée. La décision de développer un nouveau vaccin anti-infectieux est fondée sur des critères de santé publique, mesurant le niveau de morbidité et la mortalité liés à l'agent pathogène ciblé, sur des critères technologiques appréciant les possibilités offertes par les progrès de la biologie moléculaire et des biotechnologies pour la mise au point d'un vaccin, et enfin sur des paramètres économiques.

Le développement d'un nouveau vaccin est guidé par la connaissance de la physiopathologie de l'infection visée, l'identification d'un ou plusieurs antigènes induisant la formation d'anticorps protecteurs et, de façon plus générale, les caractéristiques de la réponse immunitaire mise en place lors de l'infection naturelle. Ainsi, pour certaines infections, l'antigène d'intérêt est précisément défini et l'immunité protectrice bien caractérisée: c'est le cas, par exemple, des anticorps spécifiques de l'antigène de surface, protéines HBs, capables de neutraliser le virus de l'hépatite B. Il est cependant relativement fréquent qu'aucun marqueur immunologique de protection ne soit définitivement établi. La sélection de l'antigène vaccinal et la formulation de ce dernier, pour focaliser les réactions immunitaires vers la réponse souhaitée, sont alors guidées par les propriétés microbiologiques de l'agent pathogène et un ensemble de critères cliniques. Plus récemment, l'identification d'antigènes revêtant un intérêt pour la vaccination a bénéficié des progrès de la génomique [2.1].

Les caractéristiques précliniques de la réponse immunitaire et la démonstration d'un effet protecteur, dans un modèle infectieux animal approprié reproduisant une maladie proche de celle provoquée chez l'homme, sont dans cette éventualité essentielles pour envisager l'évaluation clinique du candidat vaccin. Non seulement le choix de l'antigène, mais aussi celui de sa formulation doivent être précisément étayés pour susciter la réponse immunitaire recherchée. Au total, le choix de l'approche vaccinale sera fondé sur un faisceau d'arguments scientifiques validés. Les données précliniques auront montré, dans une ou plusieurs espèces animales, l'absence de toxicité anormale et, si possible, l'efficacité du vaccin candidat avant que ne commencent les essais cliniques.

Le programme des études cliniques s'est beaucoup complexifié au cours des

dernières années, depuis qu'en toute logique, le vaccin a été inclus dans le cadre des médicaments dont il suit la réglementation. Auparavant, l'AMM était délivrée, le plus souvent, après des études simples d'immunogénicité (capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire) et de tolérance; l'efficacité du vaccin était ensuite évaluée en observant la diminution de l'incidence visée, après la mise en œuvre de la vaccination. Aujourd'hui, ce plan d'études doit permettre l'évaluation de la tolérance, de l'immunogénicité et enfin de la protection clinique. Le prix de la rigueur scientifique, tant pour démontrer l'efficacité que l'innocuité du candidat vaccin, a été une multiplication des essais cliniques et en conséquence un allongement du temps de développement, s'accompagnant d'un coût qui a plus que décuplé et qui ne cesse toujours d'augmenter. Comme pour tout médicament, le développement clinique d'un nouveau vaccin candidat suit un schéma classique comportant les phases I, II et III. Habituellement distinctes, ces phases peuvent cependant se chevaucher. Dans les études de phase I d'un vaccin, contrairement à un médicament, il est classique de rechercher l'effet biologique attendu en testant les réponses immunitaires, humores et/ou cellulaires, qui seront ensuite précisées dans les études de phase II. L'effet direct d'un vaccin est la mise en place d'une immunité spécifique qui protégera le vacciné de la maladie causée par l'agent pathogène visé. La protection clinique conférée par un vaccin peut aussi comprendre un effet indirect, qui est le reflet de la diminution du nombre de sujets pouvant transmettre l'agent pathogène, réduisant ainsi le risque d'infection dans la communauté. L'introduction récente de plusieurs vaccins bactériens conjugués a été associée à une diminution de l'incidence de la maladie chez les individus non vaccinés dans la communauté [2.2 , 2.3]. Dans le cas d'un vaccin pneumococcique conjugué, cet effet indirect est lié à la réduction du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux de pneumocoque, et donc de leur transmission à l'entourage. L'ampleur de cet effet indirect peut même dépasser le bénéfice de la seule protection des enfants vaccinés [2.4]. Son importance peut ainsi justifier que l'effet d'un vaccin expérimental sur les infections inapparentes soit aussi étudié dans le programme du développement clinique. Cependant, l'objectif des études de phase III pour un vaccin reste la démonstration de la prévention de la maladie causée par le germe visé, plus que la mise en place d'une immunité complètement stérilisante.

I Essais de phase I

Comme pour tout médicament, les essais de phase I vont permettre une première évaluation de la tolérance du vaccin chez l'homme. Ils sont menés chez un nombre limité d'adultes volontaires (25-30 au maximum), en bonne santé, ne prenant aucune médication, et qui ont donné leur consentement informé. Habituellement, ils n'ont pas déjà été infectés par l'agent infectieux visé par le vaccin, ce qui peut représenter un obstacle au recrutement en cas de maladie très fréquente de la petite enfance. Lorsque les sujets sont dépourvus d'immunité, ils ne doivent pas être exposés au risque lors de l'essai.

Ces volontaires font l'objet d'un suivi clinique et biologique très étroit.

Le protocole de l'étude comporte typiquement l'augmentation progressive de

la dose d'antigène(s), jusqu'à atteindre la dose maximale envisagée pour le développement clinique ultérieur. Habituellement, les observations précliniques de réactogénicité et d'immunogénicité fixent les limites des doses évaluées. L'expérience acquise avec un vaccin de même nature antigénique pourra aussi guider l'ordre de grandeur des doses testées.

L'objectif principal est l'évaluation clinique et biologique de la tolérance à court terme. Du fait de leurs effectifs limités, les essais de phase I ne mettent en évidence que les événements indésirables les plus fréquents, habituellement des réactions locales et générales mineures et transitoires. Les essais de phase I offrent aussi l'opportunité de mesurer l'effet biologique attendu: l'induction d'une réponse immunitaire. L'interprétation des résultats de cette mesure peut être complexe lorsqu'il s'agit d'un vaccin visant une infection très commune, quasi inévitable dans l'enfance, parce que les sujets recrutés sont en général initialement séropositifs; de même, en cas d'incidence élevée des formes inapparentes de l'infection pouvant induire une réponse immunitaire intercurrente.

Même si le vaccin est destiné au nourrisson, la première administration d'un nouvel antigène a lieu chez l'adulte. Puis les essais de phase I vont évaluer de façon progressive la tolérance et l'immunogénicité du nouvel antigène chez des sujets de plus en plus jeunes, jusqu'à atteindre l'âge auquel devra être administré le vaccin pour permettre le contrôle de la maladie.

La décision de passer à la phase suivante du développement clinique suppose, d'une part, un profil de tolérance acceptable, d'autre part la mise en évidence de la réponse immunitaire attendue.

II Essais de phase II

Lors des études de phase II, le candidat vaccin est évalué dans la population à laquelle il est destiné. Ces études ont pour objectif d'établir dans cette population cible les paramètres d'une efficacité vaccinale optimale, et d'élargir les connaissances sur le profil de tolérance. Plusieurs études seront nécessaires, car il est habituel d'évaluer séparément les facteurs connus susceptibles d'influencer l'immunogénicité dans cette population, chaque étude ayant un objectif principal unique.

La meilleure formulation du vaccin est établie par un essai effet-dose pour fixer la quantité optimale d'antigène par dose suscitant une réponse immunitaire satisfaisante. En cas de vaccin inactivé ou sous-unitaire, la nécessité d'inclure un adjuvant est documentée parallèlement.

C'est idéalement lors des essais de phase II que doit être défini le schéma vaccinal le mieux adapté, en prenant en compte, d'une part, les données épidémiologiques de l'infection qui dictent le meilleur moment pour une vaccination efficace et, d'autre part, les résultats d'immunogénicité du vaccin. Pour un vaccin destiné au nourrisson, le schéma vaccinal doit permettre la mise en place de l'immunité avant le pic d'incidence de la maladie visée qui, habituellement, coïncide avec la disparition des anticorps d'origine maternelle. L'âge de la primovaccination, le nombre d'administrations et l'intervalle les

séparant, ainsi que la nécessité d'un rappel doivent être étudiés et justifiés. L'influence des anticorps résiduels d'origine maternelle présents au moment de la vaccination est un facteur important pouvant modifier l'immunogénicité des vaccins viraux vivants atténués, qui doit aussi être appréciée lors des essais de phase II. En neutralisant le virus vaccinal, les anticorps maternels interfèrent négativement avec l'immunogénicité du vaccin [2.5].

Dans le cas d'un vaccin destiné au nourrisson, il faudra aussi étudier, dès les essais de phase II, la possibilité d'administrer le nouveau vaccin en même temps que les autres vaccins inscrits au calendrier vaccinal. En effet, le bénéfice des associations vaccinales est considérable car elles facilitent l'introduction ultérieure du nouveau vaccin dans un programme d'immunisation, sans bouleverser le calendrier des sessions vaccinales. Cet avantage justifie d'évaluer cette possibilité dès les études de phase II. Ce type d'essai vérifie l'absence d'interférence immunologique pouvant affecter l'efficacité clinique des vaccins déjà utilisés, mais aussi celle du vaccin candidat. Par ailleurs, ces études visent aussi à détecter une éventuelle augmentation significative des réactions, qui serait inacceptable.

Pour chacun de ces essais de phase II, la méthodologie est rigoureuse: il s'agit d'essais comparatifs qui sont randomisés, contrôlés et idéalement menés en double insu.

Dans le cas d'un nouveau vaccin pour lequel il n'existe pas d'alternative vaccinale, il est habituel d'utiliser comme témoin un placebo. Si le vaccin expérimental représente une amélioration d'un vaccin existant, les sujets du groupe témoin reçoivent alors ce vaccin, qui sert de référence. Lors du développement clinique des vaccins coquelucheux acellulaires, par exemple, le vaccin coquelucheux à germes entiers était administré aux sujets du groupe témoin.

La taille de l'échantillon est fixée de manière à détecter des différences significatives d'immunogénicité entre les différents groupes d'étude. Il peut être difficile de fixer les limites permettant de qualifier de façon significative, sur le plan médical, une différence d'immunogénicité. De plus, il faut tenir compte de la variance estimée de la réponse immunitaire dans la population étudiée, et de sa mesure. Ainsi, ce sont habituellement plusieurs centaines de sujets qui sont inclus dans chaque essai de phase II.

À cette phase du développement clinique, l'immunogénicité est le critère principal d'appréciation de l'efficacité d'un nouveau vaccin, et son évaluation comporte l'étude qualitative et quantitative de la réponse immunitaire. Il est parfois possible, dans le cas d'infections très fréquentes (virus respiratoire syncytial, par exemple), d'obtenir une estimation préliminaire de l'efficacité d'un candidat vaccin lors des essais de phase II.

Pour l'immense majorité des vaccins développés à ce jour, c'est l'immunité humorale qui est principalement évaluée. La concentration sérique des anticorps spécifiques de l'antigène vaccinal est habituellement déterminée par méthode immunoenzymatique (ELISA), tandis que l'activité fonctionnelle de ces derniers est mesurée par le test le plus approprié pour l'effet biologique attendu

(par exemple, l'activité bactéricide du sérum pour des anticorps induits par un vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W135 et Y). Il est classique de mesurer la corrélation statistique entre la réponse sérologique en anticorps spécifiques et l'activité fonctionnelle mesurée dans le sérum. Les résultats d'immunogénicité sont exprimés en taux de séroprotection, défini comme le pourcentage de sujets avec une concentration postvaccinale d'anticorps supérieure au seuil considéré protecteur lorsqu'un corrélat sérologique de protection existe, ou en taux de séroconversion, qui représente la proportion des sujets initialement séronégatifs, ou non, ayant multiplié leur concentration d'anticorps d'un facteur préétabli. D'autres paramètres, comme la moyenne géométrique des concentrations d'anticorps, sont aussi utilisés pour présenter les résultats d'immunogénicité. La caractérisation de la réponse sérologique peut être complétée par l'étude des classes et sous-classes des immunoglobulines induites par le vaccin, ainsi que par la mesure de l'avidité des anticorps, reflet de l'intensité de la liaison entre l'antigène et l'anticorps. La réponse immunitaire au niveau des muqueuses est parfois aussi étudiée.

Des prélèvements séquentiels de sérum doivent permettre une analyse fine de la cinétique d'apparition des anticorps spécifiques et de leur persistance. Il est important de définir le nombre de doses nécessaires pour induire dans la classe d'âge ciblée une concentration d'anticorps supposée protectrice. Chez le nourrisson, l'âge à partir duquel une réponse immunitaire protectrice peut être induite par le vaccin est un facteur critique de son efficacité clinique. L'influence des anticorps maternels est plus particulièrement analysée.

L'induction de la mémoire immunitaire, qui est un élément de la protection vaccinale à long terme, peut également être démontrée à cette phase du développement clinique. Ainsi, les essais de phase II des vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* type b ont montré la réponse sérologique élevée provoquée par une dose réduite de vaccin polysidique simple, qui est inefficace chez un enfant de cet âge n'ayant pas reçu de primovaccination par un vaccin conjugué [2.6]. Actuellement, la nature anamnétique de la réponse sérologique à une dose de rappel de vaccin conjugué est admise si cette dernière induit des concentrations d'anticorps plus élevées qu'après la primovaccination.

Lorsque la contribution de l'immunité à médiation cellulaire à la protection naturelle est établie, son évaluation est essentielle pour tous les candidats vaccins correspondants. Elle comporte alors l'étude des souspopulations lymphocytaires spécifiques de l'antigène: réponse proliférative des lymphocytes auxiliaires (Th), caractérisation et dosage *in vitro* des cytokines induites, numération des lymphocytes producteurs de cytokines (ELISPOT), induction de cellules cytotoxiques de type CD8+, dont la mesure, faisant généralement appel à des techniques compliquées et non standardisées, est actuellement peu pratiquée.

Une étude d'épreuve infectieuse par l'administration de l'agent pathogène peut, à ce stade du développement clinique, être utile lorsque l'ensemble des observations cliniques et précliniques n'a pas permis d'élucider les mécanismes d'une réponse immunitaire protectrice. Ce type d'essai mené chez le sujet

adulte en bonne santé volontaire permet l'évaluation du pouvoir protecteur du vaccin dans des conditions expérimentales d'infection, ainsi que la mesure de la réponse immunitaire. Cette dernière sera comparée à celle induite par l'épreuve infectieuse, surtout s'il a été démontré dans le groupe témoin que l'immunité induite par l'infection initiale protège contre les conséquences de l'administration ultérieure de l'agent pathogène. Le recours à cette approche exige une justification scientifique très rigoureuse et le strict respect des principes éthiques de recherche clinique, afin d'assurer la participation informée et libre des sujets volontaires. Il faut aussi que l'agent infectieux soit sensible aux traitements antimicrobiens disponibles, permettant une guérison sans séquelles, et qu'une surveillance médicalisée garantisse la sécurité d'une part pour l'individu et d'autre part pour l'environnement. Ainsi, ces essais de challenge infectieux ne peuvent être menés que dans des centres spécialisés. Déterminer les paramètres d'une épreuve infectieuse dont la virulence doit rester constante est un prérequis indispensable parfois difficile à satisfaire: par exemple, la virulence de la souche de vibron cholérique et la quantité de l'inoculum pour une épreuve cholérique, le temps et les conditions d'exposition à *Plasmodium falciparum* pour un vaccin contre le paludisme. Les essais d'épreuve infectieuse peuvent déterminer l'efficacité de différents antigènes vaccinaux [2.7]. Cependant, une absence de corrélation entre l'efficacité démontrée contre une infection expérimentale et la protection contre l'infection naturelle reste possible, ce qui limite les enseignements que l'on peut tirer de ces essais et ne peut dispenser de la réalisation d'une étude d'efficacité sur le terrain [2.8]. Il faut surtout retenir que les essais de challenge infectieux permettent d'opérer une sélection des antigènes vaccinaux à un stade précoce dans le développement.

Lors du développement d'un vaccin viral vivant atténué, et à ce stade des études cliniques, il est recommandé de mesurer l'excrétion du virus vaccinal, de vérifier le maintien du phénotype d'atténuation et la stabilité du génotype, plus particulièrement des séquences géniques associées à l'atténuation [2.9]. De même, la possibilité que le virus vaccinal soit transmis à l'entourage du sujet vacciné peut être évaluée dans une étude de phase II spécifique [2.10].

Au total, les essais de phase II permettent d'accumuler les données cliniques fixant les conditions optimales de l'immunogénicité et de la tolérance d'un candidat vaccin. Ces résultats sont nécessaires pour envisager de poursuivre le développement clinique, c'est-à-dire l'évaluation de l'efficacité protectrice du vaccin dans les essais de phase III.

III Essais de phase III

À ce stade, l'objectif principal est de démontrer l'efficacité du vaccin. Il faut distinguer les vaccins pour lesquels l'existence d'un corrélat immunologique de protection permet d'utiliser la réponse immunitaire comme critère principal d'efficacité, et les vaccins pour lesquels, en l'absence de corrélat de protection, l'efficacité sera mesurée sur la protection conférée par le vaccin contre les manifestations cliniques de l'infection visée.

A Essais de phase III avec démonstration de l'efficacité protectrice clinique

L'objectif principal des essais de phase III est ainsi de démontrer l'efficacité protectrice du vaccin dans la population cible. Pour la plupart des essais, l'évaluation de cette efficacité est fondée sur la capacité du vaccin à prévenir les formes cliniquement apparentes de l'infection, par exemple la réduction des gastroentérites pour un vaccin contre les infections dues au rotavirus. Dans certains cas, c'est la prévention de l'infection, même cliniquement silencieuse, qui est le critère principal d'évaluation de l'efficacité. Cette éventualité est envisagée lorsque les conséquences cliniques ultérieures de l'infection sont bien établies, graves, et justifient la vaccination. Par exemple, la prévention de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B chez le nourrisson, dont on connaît le rôle dans le développement ultérieur de complications hépatiques graves comme l'hépatocarcinome primitif, constituait le critère retenu pour juger de l'efficacité des vaccins contre l'hépatite B en zone de haute endémie.

Les essais prospectifs, randomisés, contrôlés et conduits en double insu constituent la méthodologie de référence en permettant de mesurer la réduction de l'incidence de la maladie visée dans le groupe vacciné, par rapport à celle observée dans le groupe témoin. L'efficacité du vaccin (EV) peut ainsi être définie comme:

où I_{nv} est le taux d'incidence dans le groupe témoin, et I_v le taux d'incidence dans le groupe vacciné.

Certains points relatifs à un essai d'efficacité d'un vaccin méritent d'être soulignés.

La mise en place d'un essai de phase III suppose une connaissance précise de l'épidémiologie de la maladie visée dans la population de l'étude, de son incidence annuelle globale et par tranche d'âge. Dans le cas d'un vaccin destiné au nourrisson ou au jeune enfant, le taux d'incidence sera détaillé idéalement par trimestre dans les premières années de vie, afin d'apprécier la fraction des cas que le vaccin peut potentiellement éviter. À cet égard, les essais de phase II auront établi l'adéquation entre la cinétique de la réponse immunitaire et le pic d'incidence de la maladie visée. La surveillance épidémiologique aura été assez prolongée pour apprécier les fluctuations saisonnières et les cycles pluriannuels, comme cela avait été le cas dans la phase préparatoire des essais d'efficacité des vaccins coquelucheux acellulaires [2.11]. Au total, ces observations épidémiologiques permettent d'estimer le nombre des cas attendus dans le groupe témoin. Le nombre de cas et l'efficacité attendue du vaccin sont les deux variables qui influencent la taille de la population de l'étude et la durée de suivi. Plus de 36 000 nourrissons ont dû ainsi être recrutés dans un essai d'efficacité d'un vaccin pneumococcique conjugué contre les infections invasives, qui dura 42 mois [2.12], alors que près de 1 500 jeunes enfants suffisent à évaluer l'efficacité d'un nouveau vaccin grippal pédiatrique lors d'une saison hivernale [2.13].

La population de l'essai est constituée de sujets en bonne santé pour lesquels un consentement informé écrit est systématiquement obtenu. Idéalement, devraient être recrutés dans l'essai des individus pour lesquels une bonne

adhésion au protocole de l'essai peut être attendue, et dont la mobilité géographique est réduite afin de diminuer le risque d'avoir un nombre important de sujets perdus de vue. Ces aspects sont plus particulièrement importants dans le cas d'un essai vaccinal où le bénéfice attendu du vaccin est hypothétique et habituellement tardif par rapport à la vaccination, justifiant parfois un suivi de plusieurs années. Dans cette perspective, les perdus de vue nécessitent de lourdes investigations pour tenter, trop souvent sans succès, de les retrouver afin de documenter leur dossier. En effet, ces sujets constituent autant de sources de biais dans l'évaluation de l'efficacité.

Dans le cas d'un vaccin destiné au nourrisson, les essais de phase II auront établi la possibilité d'administrer le nouveau vaccin simultanément avec les autres vaccins de la petite enfance, recommandés dans la région de l'étude. Pour les vaccins pédiatriques développés à ce jour, il est le plus souvent impensable d'envisager la réalisation d'un essai de phase III en dehors des sessions de vaccination recommandées pour le nourrisson.

Comme la taille de l'échantillon pour un essai de phase III est souvent grande, la randomisation assure aux groupes d'étude une exposition similaire aux facteurs de risque connus et inconnus pour la survenue de la maladie visée, mais aussi pour celle d'autres événements indésirables éventuels. Seule l'exposition au vaccin différencie le groupe vacciné du groupe témoin. La randomisation des sujets dans un essai de phase III permet donc la comparabilité des groupes de l'étude lors de l'évaluation de l'effet protecteur du vaccin, et celle de son innocuité. Habituellement, la randomisation est individuelle et l'analyse des données d'efficacité ne tiendra pas compte d'un éventuel effet indirect de la vaccination (l'immunité de groupe). Si l'objectif de l'essai est d'évaluer les effets tant directs (protection du sujet vacciné), qu'indirects (immunité de groupe), d'un vaccin, le protocole de l'essai comprend aussi alors un tirage au sort où l'unité de base pour la randomisation est un groupe (classe d'école, village...). Sous réserve que les facteurs conditionnant la transmission de l'agent pathogène à l'intérieur de l'unité de randomisation soient similaires dans les groupes d'étude, c'est la différence des taux d'incidence chez les sujets non vaccinés, dans les groupes d'attribution du traitement, qui mesure l'effet indirect. Par exemple, une étude où l'unité de randomisation est constituée d'une communauté de population à l'intérieur de laquelle les paramètres d'exposition à l'agent infectieux sont comparables offre en théorie la possibilité de mesurer les différents effets du vaccin. Dans les communautés du groupe A, les sujets reçoivent par tirage au sort individuel le vaccin (sous-groupe A1) ou le placebo (sous-groupe A2), tandis que tous les sujets des communautés B reçoivent le placebo. L'effet direct du vaccin sera mesuré par la réduction d'incidence de la maladie visée dans le sous-groupe A1 par rapport au sous-groupe A2. L'effet indirect, quant à lui, sera mesuré par la comparaison de l'incidence entre les sous-groupes A2 et B, les sujets du sous-groupe A2 bénéficiant d'une réduction d'exposition au contact des individus vaccinés du sous-groupe A1. Enfin, l'effet global du vaccin sera évalué par la réduction d'incidence dans les communautés du groupe A par rapport à celles du groupe B.

En l'absence d'un vaccin déjà existant, l'essai est contrôlé par placebo, qu'il

s'agisse d'un vrai placebo ou, dans la mesure du possible, d'un autre vaccin sans communauté antigénique avec le vaccin évalué, ce qui permet d'offrir aux sujets du groupe témoin le bénéfice d'une protection vaccinale contre une autre maladie. La difficulté technique de disposer d'un placebo d'aspect comparable en tout point au vaccin étudié peut compromettre la réalisation de l'essai en double insu. Par ailleurs, l'utilisation d'un autre vaccin comme placebo peut compliquer l'évaluation précise des événements indésirables attribuables au nouveau vaccin étudié. L'efficacité absolue du vaccin, ou son efficacité relative sont mesurées lorsque les groupes témoin reçoivent respectivement soit un placebo, soit un vaccin déjà existant.

Dans un essai d'efficacité, les procédures d'administration des vaccins et de surveillance de la population étudiée doivent garantir la réalisation de l'essai en double insu. Les sujets eux-mêmes et le personnel chargé de la vaccination ne connaissent pas les groupes d'appartenance. Lors du suivi médical de la population de l'étude, les infirmiers et médecins chargés des soins médicaux seront aussi ignorants des groupes de l'étude. Ces dispositions permettent d'éliminer les biais de détection et d'évaluation des cas.

Par ailleurs, comme pour tout essai clinique, le suivi de la population de l'étude doit répondre à des procédures strictes pour l'identification de tout événement indésirable, dont en particulier les cas cliniques de maladie visée par le vaccin. Lors d'un essai d'efficacité d'un vaccin coquelucheux acellulaire, les investigateurs ont montré l'importance du respect des procédures de suivi des sujets vaccinés. En comparant les estimations d'efficacité selon le degré d'adhésion au protocole du personnel chargé du suivi, ils ont noté une surestimation de l'efficacité du nouveau vaccin lorsque les cas étaient détectés par un observateur moins respectueux des procédures [2.14].

La définition clinique des cas correspondant au critère d'évaluation principal doit être précise et standardisée. Chaque fois que cela est possible, elle doit bénéficier d'une confirmation microbiologique, permettant l'identification de l'agent étiologique par culture, ou technique d'amplification génique (PCR), dans un prélèvement normalement stérile (sang, LCR, par exemple). L'identification de l'agent pathogène sera parfois indirecte, par la mise en évidence d'une augmentation des concentrations d'anticorps sériques entre le prélèvement en phase aiguë de l'épisode clinique et un second échantillon lors de la convalescence, témoignant d'une infection récente. Une définition des cas hautement spécifiques, ce qui est le cas lorsque la preuve de l'agent étiologique est obtenue, sera privilégiée afin de ne pas retenir de faux positifs, qui tendent à diminuer l'estimation de l'efficacité vaccinale. De plus, une sensibilité élevée de la définition est souhaitable afin de détecter suffisamment de cas pour satisfaire les exigences statistiques. Les récents essais des vaccins pneumococciques conjugués, mesurant chez le jeune enfant la protection contre les pneumonies, illustrent les difficultés que l'on peut rencontrer pour définir un cas [2.15 , 2.16]. D'une part, les manifestations cliniques et des images radiographiques liées à une pneumonie chez le jeune enfant sont diverses et peuvent rendre le diagnostic malaisé. Une définition des cas, qui n'est fondée que sur les données de l'examen clinique, a une sensibilité en général élevée mais une spécificité basse. Les données de l'examen

radiographique pulmonaire ajoutent à la spécificité. D'autre part, le diagnostic étiologique est compliqué par l'absence habituelle de mise en évidence du pneumocoque du fait du manque de sensibilité de l'hémoculture, de l'impossibilité habituelle de pratiquer une aspiration pulmonaire, et enfin du manque de spécificité de la détection d'antigènes pneumococciques ou de la sérologie, qui sont influencées par la colonisation nasopharyngée en dehors de tout épisode clinique. Enfin, les infections mixtes, c'est-à-dire virales et bactériennes, ne sont pas rares. Dans ce contexte, le protocole d'un essai d'efficacité, randomisé et conduit en double insu, permet de mesurer la fraction des pneumonies selon différentes définitions de cas qu'un vaccin pneumococcique peut prévenir chez le jeune enfant [2.17].

Il faut que la population de l'étude bénéficie d'un suivi médical étroit et que tous les événements indésirables, y compris les cas de maladie visés par le vaccin survenant pendant la durée de l'étude, puissent être détectés de façon exhaustive, et leur documentation validée. L'enregistrement électronique de tout acte médical dispensé à un individu relevant d'une organisation de soins comme celle du Kaiser Permanente de la Californie du Nord a été récemment utilisé dans plusieurs essais d'efficacité, pour une identification exhaustive des événements indésirables affectant les sujets inclus dans l'essai. Dans cette structure de soins, tous les comptes rendus de consultation médicale, d'hospitalisation, d'examens de laboratoire et d'investigations radiologiques, concernant les sujets de l'étude comme de la population générale qui relève de cette organisation, sont consignés dans des bases de données électroniques. Chaque sujet inclus dans l'essai possède un numéro de référence unique, permettant de croiser ces bases de données avec celle du statut vaccinal, une fois les bases de données validées et la levée du code de randomisation effectuée. Il est ainsi possible de passer en revue de façon exhaustive toutes les données relatives, d'une part, à la maladie visée par le vaccin pour l'évaluation de l'efficacité, et d'autre part à tout événement indésirable susceptible d'être rattaché à la vaccination pour l'évaluation de la tolérance [2.12]. Ces données, en les associant à une documentation précise et validée de la durée de suivi pour chaque sujet inclus dans l'essai, permettent d'établir, pour chaque groupe de l'essai, l'incidence des cas pour 1 000 sujets/année et de les comparer pour déterminer l'efficacité du vaccin.

L'efficacité vaccinale est calculée selon deux analyses. L'analyse «per-protocole» porte sur la sous-population de l'étude respectant strictement les critères d'inclusion, restant en bonne santé tout au long du suivi et ayant été vaccinée conformément au protocole quant au nombre de doses et au moment de leur administration. Cette analyse est la plus appropriée pour mesurer *stricto sensu* l'efficacité du vaccin. L'analyse *en intention de traiter* concerne tous les sujets de l'étude dès lors qu'ils ont été recrutés et ont en général reçu au moins une dose de vaccin. Cette seconde évaluation est aussi intéressante car elle mesure l'efficacité dans des conditions qui sont plus proches de celles d'un programme de vaccination en routine.

Les essais de phase III représentent aussi une occasion d'établir un équivalent immunologique de protection, en évaluant la corrélation entre la réponse immunitaire - le plus souvent la réponse en anticorps - induite par le vaccin et la

protection clinique conférée par ce dernier dans la même population. Ainsi, il est classique de mesurer, dans un échantillon statistiquement représentatif, les concentrations d'anticorps spécifiques du vaccin qui sont atteintes après la vaccination dans chacun des groupes de l'essai. Le seuil protecteur d'anticorps pourra être déduit de la formule simplifiée suivante:

où EV est l'efficacité protectrice du vaccin démontrée lors de l'essai [2.18]. Connaissant les courbes de distribution cumulée inverse des concentrations d'anticorps dans les deux groupes de l'essai d'efficacité et la protection démontrée dans cet essai (EV), il est possible de déterminer la concentration protectrice d'anticorps qui satisfait cette formule.

B Essais de phase III avec démonstration de l'efficacité sérologique

L'efficacité d'un vaccin sera évaluée sur la réponse immunitaire lorsqu'un équivalent immunologique de protection aura été établi. Dans la majorité des cas pour lesquels cet équivalent existe, la protection est assurée par les anticorps. Quand ceux-ci représentent le mécanisme essentiel par lequel un vaccin est protecteur, il est en théorie possible d'établir une concentration sérique qui est prédictive de la protection. Au-dessus de ce seuil, il est admis qu'au niveau d'une population, non pas de l'individu, la probabilité d'infection est très réduite. Le critère principal de jugement est habituellement la proportion de sujets avec une concentration d'anticorps supérieure au taux protecteur (% de séroprotection).

Un équivalent sérologique de protection peut être déduit:

- des observations épidémiologiques évaluant la relation inverse entre l'incidence d'une infection et la présence d'anticorps protecteurs dans la population [2.19];
- des observations sur l'efficacité protectrice de l'immunoprophylaxie passive (par exemple, les gammaglobulines pour la prévention de l'hépatite A, ou les immunoglobulines anti-HBs pour l'hépatite B);
- enfin, des résultats d'études d'efficacité au cours desquelles la protection clinique a été corrélée à la réponse en anticorps induite par le vaccin [2.20].

Il doit être aussi bien établi que les anticorps induits par l'antigène vaccinal sont le témoin du mécanisme immunitaire responsable de la protection clinique, par exemple l'activité bactéricide des anticorps provoqués par l'administration du polyside capsulaire du méningocoque du sérogroupe A. Lorsque l'efficacité d'un vaccin est fondée sur l'immunogénicité, celle-ci doit être mesurée par un test sérologique dont les procédures et les résultats ont été validés. En cas de test n'évaluant pas l'activité fonctionnelle de ces anticorps, la corrélation entre le taux d'anticorps mesuré et l'activité fonctionnelle sera établie.

Les exemples d'utilisation d'un corrélat immunologique de protection en vaccinologie sont nombreux:

- les études de *bridging*: chaque étude d'efficacité clinique est une

entreprise longue qui requiert d'importantes ressources et qu'il n'est pas possible de répéter dans les diverses populations auxquelles un vaccin est habituellement destiné. Les études de *bridging* permettent alors, en montrant une réponse sérologique similaire, l'extrapolation des résultats d'efficacité clinique à d'autres populations, différentes par l'âge ou l'origine géographique, ou à d'autres schémas vaccinaux que celui utilisé dans l'essai d'efficacité. Dans ce dernier exemple, l'extrapolation des résultats d'efficacité sera fondée sur la démonstration d'une réponse sérologique équivalente lors d'une étude randomisée comparant les deux protocoles vaccinaux. Ce type d'étude est aussi mené pour évaluer une modification du procédé de fabrication du vaccin, en s'assurant que l'immunogénicité du vaccin, selon ce nouveau procédé, n'est pas diminuée, en comparaison avec l'ancienne formulation qui a fait la preuve de son efficacité;

- les études d'immunogénicité des vaccins combinés: avec le nombre croissant de vaccins pédiatriques, les vaccins combinés sont essentiels pour une bonne adhésion aux recommandations vaccinales et pour minimiser le nombre d'injections, en permettant l'administration de tous les antigènes en une seule session vaccinale. Récemment, plusieurs vaccins combinés ont ainsi été développés (vaccins penta et hexavalents du nourrisson). L'évaluation de leur efficacité a eu pour objectif de démontrer, pour chacun des antigènes combinés, que la réponse sérologique spécifique est similaire à celle induite par le vaccin monovalent correspondant, dont la protection clinique a été démontrée lors d'études d'efficacité protectrice antérieures;
- certains vaccins sont développés parce qu'ils offrent l'avantage d'une immunogénicité meilleure et plus adaptée à la nécessité d'une protection précoce dans la vie. C'est le cas, par exemple, des vaccins polysidiques conjugués contre le méningocoque du sérogroupe C, pour lesquels l'incidence relativement basse de l'infection, et la difficulté de prédire la survenue des cas dans la communauté, rendaient une étude d'efficacité clinique impossible pour des raisons logistiques. Les études cliniques d'efficacité de ce type de vaccin étaient alors fondées sur la mise en évidence d'une réponse sérologique spécifique et fonctionnelle dès l'âge de 2 mois, ce que ne peut induire le vaccin polysidique simple;
- enfin, c'est aussi sur l'immunogénicité que sera jugée l'efficacité d'un nouveau vaccin lorsqu'un vaccin efficace de la même classe antigénique est déjà disponible. Dans cette éventualité, la taille de l'échantillon requise pour un essai de protection mesurant l'efficacité clinique relative est habituellement importante, et l'essai ne peut être envisagé pour des raisons logistiques; par ailleurs, une étude d'efficacité absolue contrôlée par placebo n'est pas plus acceptable pour des raisons éthiques. Lors de l'évaluation de l'efficacité du nouveau vaccin, l'objectif principal sera de démontrer que la réponse sérologique spécifique est équivalente à celle du vaccin déjà enregistré et dont la protection clinique a déjà été démontrée.

Dans toutes ces études, l'approche statistique retenue pour juger l'équivalence est de démontrer que la réponse sérologique, en retenant habituellement

comme critère principal le taux de séroprotection, n'est pas inférieure d'une certaine différence «delta» à celle induite par le vaccin ayant prouvé son effet protecteur. Cette dernière valeur ne doit pas excéder la plus petite différence qui soit considérée médicalement pertinente. Par exemple, il est admis, pour la plupart des vaccins pédiatriques, que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence du taux de séroprotection observée entre les deux groupes d'étude ne doit pas dépasser 10%. En déterminant les limites de cette différence, il faut non seulement éviter de déclarer un nouveau vaccin équivalent (non inférieur) alors qu'il ne l'est pas, mais aussi ne pas rejeter un vaccin efficace en retenant une valeur delta si petite qu'elle n'est pas cliniquement pertinente.

C Évaluation de la tolérance dans les essais de phases II et III

Comme la vaccination s'adresse à des sujets en bonne santé, souvent des nourrissons et/ou des jeunes enfants avant qu'ils ne soient exposés au risque, il faut que le rapport bénéfice/risque du vaccin soit très favorable. Si le bénéfice de la vaccination, qui est potentiel pour l'individu, est surtout perçu au niveau de la collectivité, le risque d'une réaction, qui survient le plus souvent rapidement après la vaccination, affecte le sujet lui-même. Dans ce contexte, la perception de l'innocuité d'un vaccin par la communauté est un facteur essentiel de son succès. C'est pourquoi l'étude de la tolérance et de l'innocuité d'un nouveau vaccin est rigoureuse lors de toutes les phases du développement clinique, afin d'accumuler la documentation nécessaire à une évaluation robuste du rapport bénéfice/risque.

Lors des études de phases II et III, il est demandé au sujet vacciné lui-même, ou à ses parents pour les enfants, de rechercher activement tout événement indésirable pour le noter sur une fiche d'observation. Ces effets indésirables, qui comprennent les éventuelles réactions locales et générales les plus communes après vaccination, sont inscrits dans une liste préétablie d'événements, présente sur la fiche d'observation. La durée d'observation des éventuelles réactions est variable, de 1 à 2 mois selon le type du vaccin (inactivé/sous-unitaire ou vivant atténué).

Tout événement indésirable grave sera recueilli pendant toute la durée de l'étude, et son évaluation et sa déclaration faites selon des procédures très strictes en accord avec la réglementation en vigueur.

Il est important que la définition des réactions et des événements indésirables, ainsi que leur mode de recueil soient standardisés d'une étude à l'autre afin de permettre l'intégration de toutes les données de tolérance pour une méta-analyse, ce qui augmentera la précision de l'estimation des fréquences observées pour chacun des effets indésirables.

Le protocole des études de phase II et III, qui sont habituellement randomisées, contrôlées par placebo quand cela est possible, et menées en double insu, offre l'avantage de permettre l'évaluation de la causalité entre un événement indésirable et le vaccin, et d'en différencier les événements qui ne sont que coïncidences avec la vaccination. Ainsi, comme le pic d'incidence de certains événements indésirables graves, comme la mort subite du nourrisson,

correspond à l'âge de la primovaccination pour les vaccins pédiatriques, la survenue d'un nombre similaire de cas doit être anticipée dans chaque groupe d'étude. La fréquence des événements indésirables détectés dépendra de la taille de l'échantillon de l'étude. Dans les essais de phase II, incluant habituellement plusieurs centaines de sujets, seule l'étude des réactions les plus communes (fréquence > 1%) est possible. Dans les études de phase III, la taille de l'échantillon calculée pour le critère principal d'efficacité est fonction de l'incidence de la maladie visée, et de l'efficacité attendue du vaccin. Ces essais offrent un effectif approprié pour détecter les événements indésirables, dont la fréquence est similaire à celle de la maladie visée (0,1-1%). Les événements moins fréquents (< 1 pour 1 000) ne seront habituellement pas détectés avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En dehors d'un signal, l'ensemble des données de tolérance doit suffire à définir les effets indésirables dont la fréquence est de l'ordre de 1/1 000. Au moins 3 000 individus seront nécessaires pour s'assurer, avec un risque de 5%, que la fréquence réelle d'un événement n'excède pas 1/1 000, si aucun cas n'a été rapporté lors des essais de phase II et III. *A contrario*, l'effectif requis est beaucoup plus important lorsqu'un risque particulier a été identifié. Moins d'un an après sa commercialisation aux États-Unis, il était bien établi que l'administration du vaccin rotavirus, obtenu par réassortiment des virus Rhésus et humain, était associée à un risque d'invagination intestinale aiguë survenant pendant les 2 semaines suivant la vaccination [2.21], ce qui amena les autorités américaines à suspendre la recommandation de la vaccination. Ce précédent a fortement marqué le développement clinique ultérieur des autres vaccins rotavirus: plus de 60 000 nourrissons ont ainsi dû être inclus dans de grands essais d'innocuité pour permettre de conclure à l'absence d'association de ces nouveaux vaccins avec un risque d'invagination [2.22 , 2.23].

Retour au début

Conclusion

Le vaccin est un médicament à visée préventive, le plus souvent utilisé chez un sujet jeune et en bonne santé. Son développement clinique est une étape longue, 5 à 10 ans, souvent complexe, pour lequel d'importantes ressources humaines et matérielles sont mobilisées. Ce programme d'études doit aboutir à la documentation clinique de l'efficacité et de l'innocuité, qui doit être solidement étayée et permettre d'établir le rapport bénéfice/risque. Ces différentes étapes répondent aux nombreuses exigences formulées par les autorités réglementaires [2.24], sous la forme de directives ou lors de consultations officielles. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché suppose la démonstration indiscutable de la protection vaccinale, et un excellent profil de tolérance.

Retour au début

Remerciement

Je remercie le Professeur Pierre Saliou pour la relecture de ce manuscrit et ses commentaires éclairés.

[Retour au début](#)

Bibliographie

- [2.1] Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by wholegenome sequencing. *Science* 2000; 287 (5459): 1816-20. Cité ici
- [2.2] Ramsay M, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *Br Med J* 2003; 326: 365-6. Cité ici
- [2.3] Lexau C, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley M et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294 (16): 2043. Cité ici
- [2.4] Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. USA 1998-2003. *MMWR* 2005; 54: 36. Cité ici
- [2.5] Orenstein WA, Markowitz L, Preblud SR, Hinman AR, Tomasi A, Bart KJ et al. Appropriate age for measles vaccination in the United States. *Dev Biol Stand* 1986; 65: 13-21. Cité ici
- [2.6] Granoff DM, Holmes S, Osterholm MT, McHugh JE, Lucas AH, Anderson EL et al. Induction of immunologic memory in infants primed with H. influenzae type B conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1993; 168: 663-71. Cité ici
- [2.7] Sack D, Tacket C, Cohen MB, Sack B, Losonsky GA, Shimko J et al. Validation of a volunteer model of cholera with frozen bacteria as the challenge. *Infect Immun* 1998; 66: 1968-72. Cité ici
- [2.8] Cryz SJ, Levine MM, Kaper JB, Fürer E, Althaus B. Randomized double-blind placebo controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live oral cholera vaccine strain CVD103-HgR in Swiss adults. *Vaccine* 1990; 8: 577-80. Cité ici
- [2.9] Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE Jr, Boyce TG et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000; 182: 1331-42. Cité ici
- [2.10] Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää, Salmi A et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *PIDJ* 2006; 25 (7): 590. Cité ici
- [2.11] Rota C, d'Ancona F, Massari M, Mandolini D, Giammanco A, Carbonari P et al. How increased pertussis vaccination coverage is changing the

epidemiology of pertussis in Italy. *Vaccine* 2005; 23 (46-47): 5299. Cité ici

[2.12] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *PIDJ* 2000; 19: 187. Cité ici

[2.13] Belshe RB, Mendelman PM, Teanor J, King J, Gruber WC, Piedra P et al. The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1405. Cité ici

[2.14] Cherry JD, Heininger U, Stehr K, Engelhardt R, Christenson P. The effect of observer bias in pertussis vaccine efficacy trials. *Ped Res* 1997; 41 (4): 75. Cité ici

[2.15] Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia. *PIDJ* 2006; 25 (9): 779. Cité ici

[2.16] Cutts F, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139. Cité ici

[2.17] Obaro S, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia. Are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (3): 150. Cité ici

[2.18] Jodar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulation for use in infants. *Vaccine* 2003; 21: 3265. Cité ici

[2.19] Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis : the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933; 24: 273-84. Cité ici

[2.20] WHO Technical report 2005; 927. Cité ici

[2.21] Murphy T, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA et al. Intussusceptions among infants given a oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344 (8): 564. Cité ici

[2.22] Ruiz-Palacios G, Perez-Schael I, Velazquez R, Abate H, Breuer T, Costa Clemens SA et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 11. Cité ici

[2.23] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 23. Cité ici

[2.24] Guidelines on clinical evaluation of vaccines. October 2006.

EMA/CHMP/VWP/164653/2005 & EMA/CHMP/VWP/382702/ 2006. Cité ici

Chapitre 3 Pharmacovigilance des Vaccins

Elisabeth Autret-Leca

Lamia Bensouda-Grimaldi

Annie-Pierre Jonville-Béra

Points essentiels

Les vaccins étant des médicaments à visée préventive, utilisés chez des sujets sains, ils doivent avoir une excellente tolérance pour être acceptés par les prescripteurs, les patients et leur famille.

Les effets indésirables fréquents et bénins sont bien identifiés au moment de la mise sur le marché des vaccins. Cependant, seule la pharmacovigilance après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet de détecter d'éventuels effets rares ou retardés. Les éventuels effets rares des vaccins sont détectés par la déclaration spontanée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le notificateur qui est la base du système de pharmacovigilance français. Cette notification est fondamentale pour générer des alertes qui seront confirmées ou infirmées par des études pharmaco-épidémiologiques.

Si de nombreux prescripteurs s'étonnent du retard de prise de décision par les autorités de santé au vu d'un effet indésirable qu'ils connaissent, très peu les déclarent de façon systématique comme l'exige la loi. En effet, seuls 1 à 10% des effets indésirables graves sont notifiés. Les causes de sous-notification sont l'ignorance de l'obligation de la déclaration aux CRPV et de ses conséquences en termes de santé publique, mais aussi les contraintes pour le médecin du suivi des dossiers par les CRPV.

La pharmacovigilance est une démarche d'évaluation permanente qui peut à tout moment remettre en question le rapport bénéfice/risque du vaccin et entraîner une décision de santé publique.

Le vaccin est un médicament particulier: il s'adresse habituellement à des sujets jeunes en bonne santé, et doit être accepté des parents lorsqu'il s'agit d'enfants. Son bénéfice individuel est souvent différé et inconnu, alors que ses risques sont souvent immédiats. La tolérance des vaccins doit donc être excellente pour faire accepter la stratégie vaccinale. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les données issues des essais cliniques permettent de préciser l'efficacité du médicament. Les effets indésirables de survenue précoce et d'incidence relativement élevée (réactions locales ou fièvre postvaccinales) sont identifiables au cours des essais avant AMM. En revanche, l'effectif de ces essais est insuffisant pour identifier les effets indésirables rares ou retardés. La surveillance des médicaments est donc indispensable après l'AMM et des structures adaptées ont donc été mises en place, par les autorités de santé, pour l'assurer. Ainsi, les événements indésirables susceptibles d'être dus à un médicament sont identifiés et gérés selon des procédures standardisées [3.1]. La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables résultant des médicaments. Elle inclut donc les

vaccins [3.2]. Elle est fondée comme pour tous les médicaments sur la «notification spontanée», fondamentale pour déclencher des alertes qui seront ou non confirmées par des études pharmaco-épidémiologiques.

I Notification spontanée

La déclaration des effets indésirables est l'unique façon d'identifier les risques rares liés à la vaccination, permettant une éventuelle prise de décision de santé publique. Les effets indésirables sont à déclaration obligatoire [3.1] s'ils sont graves (médicalement significatifs, provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, susceptibles de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité, une incapacité ou le décès) ou inattendus (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit figurant dans le dictionnaire Vidal). La déclaration, faite par un médecin ayant observé l'effet indésirable, qu'il soit ou non le prescripteur, est adressée au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le notificateur (coordonnées indiquées pages A-33 et A-34 du dictionnaire Vidal). Le CRPV analyse l'effet indésirable suivant une méthodologie qui établit l'importance de la relation entre chaque médicament pris par le patient (et pas seulement celui suspect *a priori*) et la survenue de l'effet indésirable [3.3]. Cette «imputabilité» est une démarche objective, fondée sur un raisonnement logique, qui nécessite un dialogue entre le clinicien et le médecin de pharmacovigilance. La relation temporelle entre le vaccin et l'effet indésirable est difficile à établir lorsque l'événement survient très à distance de l'administration vaccinale (sclérose en plaques et vaccin contre l'hépatite B). La récurrence ou non lors d'une nouvelle administration du vaccin est un argument à analyser en tenant compte du type de vaccin réadministré (même vaccin ou suppression de certaines valences). La «séméiologie» de l'événement indésirable est évocatrice du rôle du vaccin en cas de réaction locale au point d'injection ou lorsque la réaction simule la maladie s'il s'agit d'un vaccin vivant atténué (parotidite ou syndrome méningé avec le vaccin antiourlien ; éruption ou conjonctivite après le vaccin rougeoleux). La détermination de la souche virale est donc un élément important pour différencier une réaction postvaccinale après un vaccin vivant atténué, d'une infection due au virus sauvage. Le rôle respectif des antigènes, excipients et résidus est souvent difficile à établir en cas de manifestations immunoallergiques, ce qui explique l'importance de connaître la composition exacte du vaccin. Il n'y a pas de consensus sur les éléments chronologiques ou séméiologiques de l'imputabilité d'un vaccin dans la survenue d'un effet indésirable [3.2]. Enfin, la description de cas analogues dans la littérature conforte le rôle du vaccin mais son absence ne l'exclut pas. Les dossiers d'effets indésirables, une fois validés, sont saisis anonymement dans la banque nationale de pharmacovigilance des CRPV, outil de recherche et d'identification d'alertes qui passeraient inaperçues en l'absence de cette centralisation. Lorsqu'un effet indésirable est nouveau, grave, ou anormalement fréquent, un des CRPV est chargé d'analyser tous les cas similaires rapportés aux CRPV et au laboratoire commercialisant le vaccin. La Commission nationale de pharmacovigilance transmet ensuite au ministère de la Santé son avis sur une éventuelle décision à prendre: modification de l'information dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), information des prescripteurs, suspension, modification de la souche vaccinale ou suppression du vaccin.

Le signalement par déclaration spontanée est loin d'être exhaustif, puisqu'on estime que seuls 1 à 10% des effets indésirables graves sont notifiés. Cela retarde voire empêche l'identification des effets très rares, donc une éventuelle décision de santé publique les concernant. Cela n'est pas spécifique aux vaccins mais peut être plus grave dans la mesure où un vaccin est administré à des sujets sains. Les causes de sous-notification sont l'ignorance de l'obligation de la déclaration aux CRPV et de ses conséquences en termes de santé publique mais aussi les contraintes pour le médecin du suivi des dossiers par les CRPV. La sous-notification est en contradiction avec l'étonnement des prescripteurs du retard de prise de décision par les autorités de santé au vu d'un effet indésirable qu'ils connaissent mais n'ont pas déclaré. Cet état de fait, joint aux inquiétudes récentes liées au vaccin contre l'hépatite B, justifierait une recherche systématique après AMM de la survenue d'effets rares et graves, donc un enregistrement exhaustif des effets indésirables. À ce titre, les conditions de mise sur le marché de Prévenar®, assortie d'un suivi intensif (surveillance des méningites à pneumocoques, surveillance des sérotypes en cause, enregistrement systématique de tous les effets indésirables graves vus par les pédiatres, etc.), sont un exemple qui devrait être suivi [3.4 , 3.5].

II Pharmaco-épidémiologie

La pharmaco-épidémiologie confirme ou infirme les alertes identifiées par la notification spontanée. Elle s'appuie sur des méthodologies qui tentent d'évaluer le lien entre un événement indésirable notifié et un vaccin et de quantifier le risque lié au vaccin dans la survenue de cet événement. Elle est particulièrement adaptée aux suspicions d'événements rares ou très tardifs.

Elle procède par le suivi systématique de larges populations, s'appuyant sur des bases de données (administratives, consultations, hospitalisations, registres vaccinaux).

Le *registre* est un recueil systématique de tous les cas d'un événement donné (l'effet indésirable) dans une zone géographique déterminée. Il décèle les modifications de fréquence d'une pathologie et les compare à la date d'introduction du vaccin. C'est ainsi qu'a été évoqué puis infirmé le possible rôle du vaccin ROR dans la survenue d'un autisme ou d'une maladie de Crohn.

La *cohorte* est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une caractéristique (l'exposition au vaccin), que l'on suit dans le temps pour quantifier la survenue d'un phénomène (l'effet indésirable). La cohorte peut être comparative (sujets non vaccinés ou vaccinés par un autre vaccin suivi dans les mêmes conditions). La durée et le coût des études de cohorte sont un obstacle à leur réalisation.

Les *études cas/témoins* comparent l'exposition au vaccin entre un groupe de sujets ayant eu l'effet indésirable (les cas) et un groupe, aussi comparable que possible, de sujets n'ayant pas eu l'effet indésirable (les témoins). Elles sont particulièrement pertinentes si les effets indésirables ont une faible probabilité de survenue ou se manifestent très à distance de l'acte vaccinal.

Les *études cas «attendus/observés»* comparent le nombre d'effets indésirables

enregistrés dans une population à celui attendu dans la même population en l'absence de vaccin.

Ces méthodes de pharmaco-épidémiologie confirment (ou infirment) une association entre l'exposition à un vaccin et la survenue d'un effet indésirable et estiment la force de l'association mais ne permettent jamais d'affirmer une relation causale entre le vaccin et l'effet indésirable. Seuls les essais thérapeutiques ou les cohortes randomisées permettraient un jugement de causalité mais ils sont rarement réalisés en raison du très grand nombre de sujets qu'il serait nécessaire d'inclure.

III Exemple d'arrêt de commercialisation fondé sur la seule notification spontanée

La *Food and Drug Administration* a suspendu la commercialisation du vaccin antirotavirus (Rotashield®), non commercialisé en France, très peu de temps après sa mise sur le marché, en raison de la survenue de 15 invaginations intestinales au décours de la vaccination (sur 1,5 million de doses) chez des enfants âgés en moyenne de 3 mois [3.6].

IV Exemples de l'importance de la séquence «alerte» donnée par la notification spontanée ayant conduit à des études pharmaco-épidémiologiques

La publication japonaise de *méningites lymphocytaires après vaccination antiourlienne* a permis aux CRPV français de confirmer l'existence de méningites lymphocytaires d'origine ourlienne dans les 3 semaines suivant la vaccination (0,82/100 000 vaccinations) [3.7]. Ces méningites étaient dues à la souche URABE qui depuis, en France, a été remplacée par la souche Jeryl Lynn. L'enquête française a également mis en évidence des purpuras thrombopéniques de fréquence égale à celle des méningites lymphocytaires (0,95/100 000 vaccinés) probablement secondaires à la souche rubéole [3.8].

Une association entre la mort subite du nourrisson (MSN) et les vaccins tétra et pentavalents (diphtérie, tétanos, polio, coqueluche à germes entiers ± *Haemophilus b*) a été exclue par deux études cas-témoins prenant en compte les facteurs de risque significativement associés à la MSN (position ventrale, couverture sur la tête) [3.9 , 3.10]. De même, les données pharmaco-épidémiologiques actuelles ne sont pas en faveur du rôle de ces vaccins (en particulier de la valence dirigée contre *Haemophilus b*) et la survenue d'un diabète insulino-dépendant [3.11 , 3.12 , 3.13].

En 2000, les données tant épidémiologiques qu'issues de la notification française ont exclu l'existence d'un risque élevé d'atteinte démyélinisante ou d'affection auto-immune associées à la vaccination contre l'hépatite B sans pouvoir exclure un risque faible, notamment chez certaines personnes ayant des facteurs de sensibilité particuliers.

Une étude cas-témoins a montré que l'exposition au vaccin n'était pas associée à une augmentation du risque de SEP quelle que soit la date de la vaccination par rapport à celle du début de la maladie (OR: 0,9 [0,5-1,6]) ou si l'on ne considérait que les 9 patients atteints de SEP vaccinés dans les 2 ans précédents la SEP (OR: 0,7 [0,3-1,8]) [3.14]. Trois biais ne permettent pas d'exclure une

faible augmentation du risque de poussée de démyélinisation aiguë dans les 3 mois qui suivent la vaccination. Le premier est l'exclusion des sujets se disant vaccinés mais incapables de présenter un certificat de vaccination (68% des cas et 55% des témoins). En effet, si ces «exclus» sont pris en compte, l'exposition vaccinale est associée à une augmentation du risque de SEP (OR: 1,9 [1,1-3,3]). En deuxième lieu, seules les SEP confirmées ont été retenues, alors que les neurologues considèrent que le vaccin favoriserait plutôt la survenue de poussées de démyélinisation. Enfin, la fenêtre d'exposition choisie dans cette étude (dans les 2 ans suivant la vaccination) est trop large par rapport à la période considérée à risque (3 mois après la vaccination) [3.15].

Une deuxième étude, chez des patients ayant eu une rechute de SEP confirmée entre 1993 et 1997 mais sans rechute depuis 12 mois au moment de l'inclusion, montre une exposition vaccinale de 2,3% dans les deux mois précédant la rechute et comprise entre 2,8 et 4% dans les 4 autres périodes témoins (OR: 0,71 [0,4-1,26]) [3.16]. Là encore, les auteurs ont exclu les patients ayant de fréquentes poussées de SEP chez lesquels la vaccination pourrait plus facilement favoriser une poussée [3.15].

Une étude cas-témoins anglaise vient de montrer une association statistiquement significative (RC: 3,1 [1,5-6,3]) entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de SEP. Ce risque n'a pas été retrouvé pour les autres vaccins [3.17].

Des publications ont soulevé le rôle possible de la vaccination contre la rougeole dans la survenue de maladies inflammatoires du tube digestif isolées [3.18] ou associées à des anomalies du comportement [3.19 , 3.20]. En revanche, toutes les autres études vont à l'encontre de l'association entre maladie de Crohn ou autisme et vaccination ROR.

En Finlande, l'incidence de la maladie de Crohn est stable depuis 19 ans [3.21 , 3.22] et en Angleterre avant et après la campagne de vaccination [3.23].

En Angleterre, entre 1988 et 1999, l'incidence de l'autisme a été multipliée par 7 (de 0,3/10 000 à 2,1/10 000 personnes/année) alors que la prévalence de la vaccination ROR est restée stable, autour de 95% [3.24]. Chez 473 enfants autistes nés entre 1979 et 1998, incluant la date d'introduction du ROR (octobre 1988), il n'y a pas d'association entre la vaccination par ROR et la survenue de maladies digestives, de régressions du développement ou l'association des deux [3.25].

En Californie, entre 1980 et 1994, les cas d'autisme ont considérablement augmenté (+ 373%) tandis que pendant la même période, la couverture vaccinale par ROR à l'âge de 2 ans n'a augmenté que de 14% [3.26]. Trois études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association entre ROR (ou vaccin rougeole seul) et maladies inflammatoires digestives [3.27 , 3.28 , 3.29]. Enfin, le croisement de fichiers (des naissances, des vaccinations, des maladies psychiatriques) montre qu'après ajustement sur les facteurs de confusion, l'autisme (0,92 [0,68-1,24]) et les maladies proches de l'autisme (0,83 [0,65-1,07]) ne sont pas plus fréquents chez les enfants vaccinés par ROR que chez les non-vaccinés [3.30].

V Exemples de l'importance de continuer à étudier le vaccin

Au moment de l'AMM du vaccin acellulaire contre la coqueluche, la réduction des effets locaux et systémiques bénins était démontrée par rapport au vaccin entier. En revanche, la réduction des effets graves et rares a été extrapolée de ces données mais n'étaient acquises ni au moment de l'AMM ni dans une méta-analyse des essais comparant le vaccin coqueluche acellulaire et coqueluche entier [3.31]. Du reste, les contre-indications du vaccin acellulaire étaient les mêmes que celles du vaccin à germes entiers [3.32]. Des données tendaient à prouver que la contre-indication de réadministration de la valence coquelucheuse du vaccin entier était excessive après une réaction grave (en particulier, un collapsus ou un syndrome d'hypotonie-hyporéactivité). En effet, sur 84 enfants ayant eu un collapsus ou un épisode d'hypotonie-hyporéactivité après leur première dose vaccinale [3.33] et revaccinés avec le même vaccin diphtérietétanos-coqueluche (DTCQ) entier, aucun n'a eu de manifestation grave. Ces données suggérant que les réactions vaccinales graves sont l'apanage du jeune nourrisson plaident en faveur de l'allègement des contre-indications du DTCQ. Cependant, une réduction significative des convulsions, des cris persistants et des fièvres supérieures à 39°C a été montrée avec le DTCQ acellulaire par rapport au DTCQ entier [3.34]. De plus, une surveillance active avant et après l'introduction du vaccin coquelucheux acellulaire a montré une réduction du nombre mensuel de convulsions fébriles (de 1,21 à 0,25) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (de 1,29 à 0,42) dans les 72 heures suivant la vaccination [3.35]. Dans une cohorte de 14 000 enfants dont 95% vaccinés contre la coqueluche, il n'y a pas eu d'association entre le vaccin entier contre la coqueluche dans la petite enfance et le développement d'asthme ou d'atopie à l'âge scolaire (asthme, sifflement), y compris après ajustement sur les facteurs de confusion [3.36].

Un risque accru de convulsions fébriles (CF) avec le vaccin ROR a été établi dans deux études [3.37 , 3.38]. Ainsi, dans une cohorte danoise de 537 171 enfants dont 82% ont été vaccinés par ROR, le risque de CF augmentait au cours des 2 semaines suivant la vaccination (RR: 2,75 [2,55-2,97]), puis rejoignait celui des enfants non vaccinés. Ce risque était très faible (1,56 □ [1,44-1,68]) dans l'ensemble de la population d'enfants, de 3,97 □ (2,90-5,40) dans la fratrie d'enfants ayant eu des CF et de 19,5 □ (16-23) chez les enfants ayant déjà eu des CF.

Une CF au décours du ROR n'augmente pas le risque d'épilepsie [3.38]. Une étude de pharmacovigilance active avec des pédiatres volontaires s'engageant à notifier les effets graves observés au décours de la vaccination par Prévenar® (vaccin antipneumococcique) n'a pas mis en évidence d'alerte particulière en France. Par ailleurs, la possibilité de substitution des sérotypes vaccinaux par d'autres de virulence plus élevée est sous surveillance par des centres de référence. En effet des études comparant les enfants vaccinés et non vaccinés ont montré chez ceux ayant reçu 4 doses de vaccin une réduction de 50% des sérotypes vaccinaux mais un nombre accru d'otites moyennes aiguës (OMA) dues à des sérotypes non vaccinaux. Une nouvelle étude sur 150 isolats d'OMA confirme un accroissement des sérotypes non vaccinaux, qui passent de 15 à 36% entre 1999 (année précédant la

vaccination) et 2000 (année suivant sa commercialisation). Après 2 doses de vaccin, 47% des sérotypes ne sont pas ceux du vaccin (versus 21% chez les non-vaccinés) [3.39].

VI Événements non encore élucidés

L'hydroxyde d'aluminium a été accusé d'être à l'origine d'un tableau clinique dénommé «myofasciite à macrophages», associant fatigue, myalgies et arthralgies [3.40 , 3.41] à une infiltration macrophagique à la biopsie musculaire deltoïdienne. Cependant, le lien entre les symptômes et les anomalies anatomopathologiques n'a pas été confirmé. À ce jour, seule la persistance de l'aluminium vaccinal pendant plusieurs années au site d'injection a été montrée, ce qui ne reflète pas une atteinte inflammatoire musculaire diffuse et n'est pas associé à une maladie spécifique [3.42]. En revanche, une méta-analyse a montré chez les jeunes enfants que les vaccins avec hydroxyde d'aluminium causaient moins de signes locaux et de manifestations générales [3.43]. Les réactions allergiques (néomycine, latex, œuf, gélatine) sont extrêmement rares (1 à 3/million de doses).

Retour au début

Conclusion

Les vaccins étant des médicaments à visée préventive, utilisés chez des sujets sains, ils doivent avoir une excellente tolérance pour être acceptés. Les effets indésirables fréquents et bénins sont bien identifiés au moment de la mise sur le marché des vaccins. Cependant, seule leur surveillance après AMM permet de détecter d'éventuels effets rares et graves. Cette surveillance doit être faite avec au moins la même rigueur méthodologique que pour les autres médicaments. Elle passe par la déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance des effets indésirables des vaccins par les professionnels de santé qui est la base du système de pharmacovigilance français et le seul garant de l'évaluation du risque vaccinal et des décisions adaptées de santé publique. Une surveillance intensive de tous les effets indésirables devrait être systématique dès la mise sur le marché d'un vaccin pour dépister le plus vite possible un effet rare.

Retour au début

Bibliographie

[3.1] Décret du 24 mai 1984 (JO du 30 mai 1984), Livre V du Code de la santé publique (articles R. 5144-1 et R. 5144-11), décret 95/278 du 13 mars 1995, décret 95-566 du 6 mai 1995. Cité ici

[3.2] Aymard M. Méthodologie d'évaluation des vaccins viraux. *Thérapie* 1996; 51: 439-43. Cité ici

[3.3] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40: 111-8. Cité ici

- [3.4] Giebink GS. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 1177-83. Cité ici
- [3.5] Musser JM, Kaplan SL. Pneumococcal research transformed. *N Engl J Med* 2001; 345: 1206-7. Cité ici
- [3.6] Soubeyrand B. Tolérance des vaccins: faits et spéculations. *Med Mal Infect* 2003; 33: 287-99. Cité ici
- [3.7] Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Aseptic meningitis following mumps vaccine. A retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centres and by the firm Pasteur Mérieux Sérums & vaccins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; 5: 33-7. Cité ici
- [3.8] Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 44-8. Cité ici
- [3.9] Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J et al. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822-5. Cité ici
- [3.10] Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, Paris Llado J. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status - A case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 271-6. Cité ici
- [3.11] Classen JB, Classen DC. Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. Causal relation is likely. *BMJ* 1999; 319: 1133. Cité ici
- [3.12] Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination : birth cohort study. *BMJ* 1999; 318: 1169-72. Cité ici
- [3.13] White H. Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. More research is still needed. *BMJ* 1999; 319: 1133. Cité ici
- [3.14] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-32. Cité ici
- [3.15] Begaud B, Alpérovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1793. Cité ici
- [3.16] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26. Cité ici
- [3.17] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 838-42. Cité ici
- [3.18] Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles

vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet 1995; 345: 1071-4. Cité ici

[3.19] Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. Mol Pathol 2002; 55: 84-90. Cité ici

[3.20] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linell J, Casson DM, Malik M et al. Ileallymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41. Cité ici

[3.21] Pebody RG, Paunio M, Ruutu P. Measles, measles vaccination and Crohn's disease. Crohn's disease has not increased in Finland. BMJ 1998; 316: 1745-6. Cité ici

[3.22] Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. Lancet 1998; 351: 1327-8. Cité ici

[3.23] Miller E, Waight P. Measles, measles vaccination and Crohn's disease. Second immunisation has not affected incidence in England. BMJ 1998; 316: 1745. Cité ici

[3.24] Kaye JA, Del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. BMJ 2001; 322: 460-3. Cité ici

[3.25] Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. BMJ 2002; 324: 393-6. Cité ici

[3.26] Dales L, Hammer S, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. JAMA 2001; 285: 1183-5. Cité ici

[3.27] Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 354-9. Cité ici

[3.28] Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J, for the East Dorset Gastroenterology group. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. Lancet 1997; 350: 764-6. Cité ici

[3.29] Stephenson J. Vaccines pose no diabetes, bowel disease risk. JAMA 2000; 284: 2307-8. Cité ici

[3.30] Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002; 347: 1477-82; 1473-4. Cité ici

- [3.31] Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003-14. Cité ici
- [3.32] Ramsay M. Time to review policy on contra-indications to vaccination. *Lancet* 2000; 356: 1459-60. Cité ici
- [3.33] Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rumke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine : follow up study. *BMJ* 1998; 316: 902-3. Cité ici
- [3.34] Uberall MA, Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, Laussucq S et al. Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DtaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 83-9. Cité ici
- [3.35] Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003; 112: e348-53. Cité ici
- [3.36] Maitra A, Sherriff A, Griffiths M, Henderson J. Pertussis vaccination in infancy and asthma or allergy in later childhood: birth cohort study. *BMJ* 2004; 328: 925-6. Cité ici
- [3.37] Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656-61. Cité ici
- [3.38] Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt, Thorsen P, Schendel D et al. MMR vaccination and febrile seizures. Evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004; 292: 351-7. Cité ici
- [3.39] McEllistrem MC, Adams J, Mason EO, Wald ER. Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2003; 188: 1679-84. Cité ici
- [3.40] Gherardi RK. Myofasciite à macrophages et hydroxyde d'aluminium: vers la définition d'un syndrome des adjuvants. *Rev Neurol* 2003; 159: 162-4. Cité ici
- [3.41] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998; 352: 347-52. Cité ici
- [3.42] Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Arch Ped* 2005; 12: 96-101. Cité ici
- [3.43] Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence.

Lancet Infect Dis 2004; 4: 74-90. Cité ici

Chapitre 4 Vaccination et Santé Publique

Daniel Lévy-Bruhl

Points essentiels

Lors de la mise sur le marché d'un nouveau vaccin, la question de son intégration dans le calendrier vaccinal se pose aux autorités de santé. En effet, l'autorisation de mise sur le marché permet l'utilisation à titre individuel du vaccin mais ne préjuge pas de la pertinence, d'un point de vue de santé publique, d'une recommandation de vaccination systématique d'une cohorte d'enfants ou d'adultes d'un âge donné ou d'une population particulièrement à risque. Cette population à risque, ciblée par la vaccination, peut être définie, par exemple, par ses caractéristiques médicales, son activité professionnelle ou son mode de vie. La décision de faire de ce vaccin l'outil d'une politique publique repose sur une expertise multidisciplinaire au sein de laquelle l'épidémiologie tient une place importante. Cette expertise repose sur l'établissement de la balance entre les bénéfices et les risques de la vaccination, tant au niveau individuel qu'à celui de la collectivité. Au niveau collectif, les effets d'une large vaccination sur l'épidémiologie de la maladie doivent être pris en compte. Ils peuvent être bénéfiques, s'agissant par exemple de la possibilité d'éliminer une maladie sans atteindre une couverture vaccinale de 100%, mais également préjudiciables, s'agissant par exemple d'un déplacement de l'âge moyen de survenue de la maladie à un âge où elle est plus sévère, ou du risque de favoriser l'émergence de sérotypes bactériens non couverts par le vaccin.

Une fois mise en oeuvre, une politique vaccinale requiert un suivi épidémiologique attentif. Il doit porter sur la couverture vaccinale et immunitaire de la population cible, l'efficacité du vaccin et l'impact épidémiologique de la vaccination, ainsi que sur la surveillance des effets secondaires du vaccin. Ce suivi est d'autant plus nécessaire qu'une exigence croissante se fait légitimement jour dans nos sociétés, si ce n'est de l'absence de risque induit par les interventions de santé publique, du moins de la capacité des autorités de santé de justifier à chaque étape de leur mise en oeuvre leur impact et leur absence d'effets délétères susceptibles d'en remettre en cause la pertinence. En particulier, dans le domaine du vaccin, il est crucial de pouvoir répondre aux interrogations concernant la sécurité des produits utilisés, sauf à s'exposer au risque d'une diminution de la couverture vaccinale et, par là même, d'une remise en cause des objectifs de santé publique qui ont été assignés à la politique vaccinale.

La vaccination constitue une des interventions de santé publique les plus efficaces et les plus efficientes. Sa généralisation, sous l'impulsion du programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS, a permis d'en faire la seule intervention de santé publique mise en œuvre à l'échelle mondiale et opérationnelle, à des degrés divers, dans tous les pays sans exception. La couverture vaccinale mondiale pour certaines maladies dépasse 80% [4.1]. De tels niveaux permettent d'envisager d'éradiquer totalement certaines maladies. La seule maladie qui ait disparu totalement grâce à une intervention de santé publique a été éradiquée par la vaccination. Il s'agit de la variole, dont l'élimination a été

certifiée par l'OMS en 1980 [4.2]. Le recul disponible aujourd'hui permet d'affirmer que le virus a totalement disparu de la surface du globe, à l'exception des laboratoires où il est encore détenu, légalement ou non. Ce succès a été rendu possible par les spécificités de la vaccination: à la différence du champ du médicament, l'acte vaccinal n'est pas dicté par une situation morbide individuelle rendant nécessaire la mise en œuvre d'une thérapeutique spécifique. Outil de prévention primaire, la vaccination cible des sujets sains et s'inscrit le plus souvent dans une logique collective, où la démarche vaccinale est renforcée par la possibilité, si un niveau élevé de couverture est atteint, de maîtriser un agent infectieux.

En effet, la vaccination agit non seulement en prévenant la survenue de la maladie chez le sujet protégé par le vaccin mais également, pour les pathologies à transmission strictement interhumaine, en réduisant la transmission de l'agent infectieux. Pour de telles maladies, la diminution du nombre de cas se traduit par une diminution du nombre de sources potentielles de contamination. Les sujets non vaccinés vivant au sein d'une population bien vaccinée voient ainsi leur risque d'infection diminuer. Ce risque peut même disparaître si la couverture vaccinale est suffisamment élevée pour qu'à un moment donné, tous les cas quittent la phase infectieuse (définie comme la période durant laquelle un malade est contagieux) sans avoir rencontré un sujet réceptif. La maladie est alors éliminée. Cette dimension collective résultant de l'effet indirect de la vaccination au-delà de la population qui en a bénéficié directement est au cœur de la problématique vaccinale et des enjeux de santé publique que représente cette intervention, en particulier lorsque des objectifs d'élimination ou d'éradication ont été choisis. L'élimination est définie comme l'absence de cas dans une large aire géographique alors que l'éradication correspond à l'interruption totale de la circulation de l'agent pathogène. Par définition, l'éradication ne peut être que mondiale. De tels objectifs représentent le niveau le plus ambitieux de contrôle d'une maladie. Des objectifs moins ambitieux peuvent être fixés, allant de la simple protection individuelle des sujets les plus à risque à la réduction plus ou moins importante de l'incidence de la maladie. Le choix de l'objectif fixé pour une vaccination est à l'intersection de considérants faisant appel à un grand nombre de domaines. Jonas Salk, découvreur du vaccin inactivé contre la poliomyélite, a créé le concept de vaccinologie pour intégrer les multiples disciplines qui concourent à la décision en matière de vaccination, parmi lesquelles l'immunologie, l'épidémiologie, la sociologie et l'économie [4.3]. L'expertise nécessaire à l'élaboration d'une politique vaccinale est donc largement multidisciplinaire et différentes spécialités sont mises à contribution à chaque étape d'un programme de vaccination. Ces étapes sont schématiquement au nombre de trois: la mise au point de vaccins sûrs et efficaces, la définition d'une stratégie vaccinale appropriée, et enfin sa mise en œuvre et son suivi, permettant son éventuelle révision en fonction des résultats de l'évaluation.

La première phase, la disponibilité de vaccins sûr et efficace, est sous la responsabilité des firmes productrices de vaccins et des agences accordant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est lors de la seconde phase, l'élaboration d'une stratégie vaccinale pertinente, qu'intervient le plus large éventail d'acteurs, essentiellement les experts des différentes disciplines qui vont

recommander une stratégie vaccinale, mais aussi les décideurs qui vont ou non l'adopter. Enfin la troisième phase, sa mise en œuvre et son suivi, nécessite l'existence d'une offre vaccinale à travers les vaccinateurs qui doivent appliquer la stratégie choisie et d'une demande de vaccination à travers l'acceptation par les familles du vaccin et de ses modalités d'administration. Parallèlement à l'augmentation de la couverture vaccinale, des données d'évaluation continue doivent être recueillies et analysées grâce à des outils et techniques faisant très largement appel à l'épidémiologie. Pour chacune de ces phases, certains paramètres et déterminants nous paraissent particulièrement importants à considérer dans le contexte actuel.

I Mise sur le marché d'un vaccin

Comme tout médicament et selon une procédure similaire, les vaccins sont soumis à une procédure d'AMM permettant d'en garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité.

En Europe, depuis 1998, deux procédures d'enregistrement sont applicables aux vaccins. Une procédure de reconnaissance mutuelle consistant en un enregistrement initial dans un seul État membre, reconnu ultérieurement par d'autres États, et la procédure centralisée, obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, coordonnée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et donnant lieu à une autorisation s'appliquant simultanément à l'ensemble des États membres.

L'obtention de l'AMM pour un vaccin permet au producteur de commercialiser le produit, considéré comme sûr et efficace. Elle ne donne aucune indication sur l'intérêt du produit comme outil d'une stratégie de santé publique dans le cadre d'une politique de prévention des maladies infectieuses. Les pays industrialisés ont mis en place, selon des modalités très proches, un processus d'expertise spécialisé en vaccination, chargé de faire des recommandations aux autorités de santé sur la place qu'il convient de donner à un nouveau vaccin au sein du calendrier vaccinal. Les modalités d'un tel processus en France sont décrites dans l' *annexe 4.1* .

II Processus décisionnel concernant un nouveau vaccin

Les paramètres à prendre en compte pour décider d'une éventuelle introduction d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal sont:

- l'*épidémiologie* de la maladie. Les paramètres les plus importants sont son poids en termes de morbidité, de mortalité et de séquelles graves ainsi que l'identification des populations les plus à risque. Il s'agit le plus souvent de populations définies en fonction de leur âge, de leur profession ou de leur mode de vie;
- l'*efficacité* du vaccin pour les différentes populations cibles potentielles. La connaissance de ces deux premiers éléments permet d'estimer le volet «bénéfice» attendu de la balance bénéfice/risque de la vaccination, éventuellement selon différents scénarios d'introduction dans le calendrier vaccinal;
- les données disponibles concernant le profil de *tolérance* du vaccin,

- déterminant en grande partie le volet «risque»;
- les risques d'une *modification négative de l'épidémiologie* de la maladie induite par la vaccination, intervenant parfois également dans le volet «risque» de la vaccination. Il peut s'agir des conséquences d'une couverture vaccinale insuffisante, d'une stratégie vaccinale inadaptée ou d'une couverture par le vaccin limitée à certains sérotypes ou sérogroupes du micro-organisme responsable de la maladie. Des travaux de modélisation mathématique de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie permettent souvent d'anticiper de tels effets;
- le *coût anticipé du vaccin* et de son administration, déterminant le volet coût des ratios coût/efficacité ou coût/avantage;
- les données du résumé des *caractéristiques du produit* (RCP), concernant les modalités d'administration ayant fait l'objet de l'AMM (âge d'administration, nombre de doses, nécessité d'un rappel, possibilité d'associations avec les autres vaccins...);
- la faisabilité de l'*intégration dans le calendrier vaccinal*, au regard des vaccinations déjà incluses et des contraintes organisationnelles des services de santé;
- la pertinence d'une *vaccination limitée à des situations épidémiologiques particulières* (vaccination en postexposition, c'est-à-dire après contact avec un cas ou en situation épidémique);
- la *perception sociale* de la maladie du point de vue du corps médical et du public;
- les *objectifs de maîtrise de la maladie* par la vaccination, définis au niveau international.

La situation actuelle concernant certains de ces paramètres n'est pas optimale, qu'il s'agisse de stratégies vaccinales ciblées sur des groupes à risque ou destinées à tous les sujets d'un âge donné.

A Bénéfice attendu des nouveaux vaccins

Les nouveaux vaccins qui sont proposés correspondent le plus souvent à des maladies qui ne sont plus les fléaux infectieux qu'étaient, dans la première partie du siècle dernier, des maladies telles que la diphtérie, la polio, la coqueluche ou le tétanos. Les bénéfices attendus en termes de morbidité sévère ou de mortalité évitées sont donc le plus souvent limités. À l'exception des vaccins contre les papillomavirus, le nombre de décès évitables chaque année en France par les vaccins proposés dans les 10 dernières années ou prochainement mis sur le marché, tels que les vaccins contre le rotavirus, la varicelle ou les méningites à pneumocoque ou méningocoque se compte au pire en quelques dizaines, d'après les estimations effectuées par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le nombre de décès évitables chaque année par les vaccins contre la diphtérie, la coqueluche ou le tétanos se comptaient chaque année en centaines [4.4].

B Coût des nouveaux vaccins

Ces nouveaux vaccins, faisant souvent appel aux technologies les plus récentes, sont le fruit d'efforts de recherche de plus en plus coûteux. Le coût très

élevé de leur développement est également le reflet des exigences croissantes des autorités d'enregistrement en matière de sécurité, imposant de la part des producteurs des investissements de plus en plus importants pour y répondre [4.5].

Ces deux points aboutissent à des conflits potentiels entre des produits que les industries du vaccin vont proposer à des prix élevés et un intérêt de santé publique, mesuré en termes de morbidité sévère et de mortalité évitables, limité. À cela s'ajoutent des difficultés liées à une sensibilité croissante de nos sociétés vis-à-vis de la sécurité des vaccins.

C Profil de tolérance réel ou perçu

Cette sensibilité s'exerce aux niveaux des différents acteurs de la politique vaccinale.

1 Au niveau des décideurs

Les autorités de santé publique sont parfois réticentes à intégrer de nouveaux produits dans le calendrier vaccinal, du fait de la sensibilité croissante de nos sociétés vis-à-vis des effets secondaires des vaccins. Que l'association entre la vaccination et l'effet secondaire existe ou non, plus l'utilisation du vaccin sera large, plus le nombre d'effets secondaires survenant dans les suites d'une vaccination augmentera, ne serait-ce que par simple association temporelle. La crainte de se voir reprocher des effets secondaires, réels ou supposés, peut être un frein à une large recommandation vaccinale.

2 Au niveau d'une certaine proportion du corps médical et de la population

D'une manière qui peut paraître paradoxale, les réticences vis-à-vis de l'acte vaccinal semblent augmenter, alors que, comme déjà mentionné, la sécurité des vaccins a été largement améliorée par les nouvelles techniques de production et les exigences des autorités d'enregistrement de nouveaux produits n'ont jamais été aussi élevées. Cette situation reflète probablement en grande partie le fait que les vaccins nouvellement introduits, comme ceux contre la rougeole, la rubéole et les oreillons ou contre l'hépatite B, ont été perçus, et jusqu'à un certain point à juste titre, comme protégeant contre des maladies qui ne représentaient pas un danger de la même ampleur que ceux contre lesquels luttait les vaccins plus anciens. Ces nouveaux vaccins ont également pâti, dans une certaine mesure, du succès des vaccinations plus anciennes qui, en faisant disparaître les maladies cibles, ont fait oublier les dangers représentés par les maladies infectieuses. Cette situation témoigne peut-être également d'une évolution de nos sociétés vers plus d'individualisme dans la gestion de la décision de soins. La décision vaccinale est davantage vécue comme le fruit d'un arbitrage individuel entre les risques, consentis, de la maladie et ceux, perçus comme subis, de la vaccination. Elle ne veut plus résulter de l'application systématique d'une décision prise à l'échelle de la collectivité, sur la base d'une expertise concluant à une balance bénéfice/risque favorable à la vaccination, qui n'est plus perçue comme infaillible.

La balance bénéfice/risque d'une vaccination constitue en effet, comme pour

toute intervention de santé publique, en particulier en matière de prévention, le concept de base qui sous-tend la décision. C'est également le critère implicite auquel se réfère chaque individu, confronté pour lui-même ou son enfant à une décision en matière vaccinale. Cependant si, au niveau de la population, les paramètres de cette équation peuvent être quantifiés à travers des valeurs moyennes attendues (nombre moyen de décès évités versus nombre moyen d'effets secondaires sévères attendus), il n'en n'est pas de même au niveau individuel. La comparaison devrait se faire en fonction de la probabilité de réalisation de chacun des deux risques, celui de survenue de la maladie évitable par la vaccination, et celui de la survenue d'un effet secondaire sévère en cas de vaccination. Or une telle comparaison est extrêmement difficile à appréhender, dès lors que les probabilités de survenue de ces deux risques sont très faibles. Des mécanismes de type cognitif interfèrent avec la rationalité de la décision: le risque vaccinal est immédiat, alors que le bénéfice vaccinal est incertain et plus lointain. La maladie, si elle survient, pourra être vécue comme le fruit de la fatalité, alors que le risque vaccinal pourra être considéré comme la conséquence d'un produit défectueux ou d'une décision inconsidérée des autorités de santé publique. L'histoire récente de la vaccination contre l'hépatite B en France illustre les limites, en pratique, de l'analyse bénéfice/risque (annexe 4.2) .

Les bénéfices collectifs de la vaccination sont, de plus, parfois perçus comme en opposition au bénéfice individuel. Une certaine perception que ce bénéfice indirect collectif peut se faire au détriment du bénéfice direct apporté au sujet vacciné induit une suspicion envers la décision vaccinale. Il s'agit d'une idée fausse, le bénéfice collectif devant être perçu comme venant s'ajouter à la somme des bénéfices individuels. Cette affirmation souffre de très rares exceptions dans le cas des vaccinations actuellement mises en œuvre. Il s'agit essentiellement de la vaccination contre la rubéole des nourrissons de sexe masculin, dont l'objectif est essentiellement de réduire le risque de contamination des femmes enceintes en réduisant la circulation virale. Bien entendu, cette stratégie est justifiée par l'excellente tolérance du vaccin.

D Risques d'effets indirects négatifs du programme de vaccination

Par nature, la mise en œuvre d'une vaccination modifie l'épidémiologie de la maladie cible, ne serait-ce qu'en protégeant la très grande majorité des sujets vaccinés. Cependant les effets indirects de réduction de transmission de l'agent pathogène, bénéfiques dans une perspective d'élimination de la maladie, ne sont pas toujours favorables. Un niveau de couverture vaccinale suboptimal induit, pour une maladie à transmission strictement interhumaine, une réduction importante de son incidence et donc une forte diminution des sources de contamination pour les sujets non vaccinés ou non protégés par la vaccination. La probabilité que ces sujets rencontrent un cas susceptible de les contaminer devient très faible et ils resteront donc plus longtemps réceptifs à la maladie. Si le niveau résiduel de circulation de l'agent infectieux est suffisant pour qu'ils finissent par être un jour au contact d'un cas, l'âge moyen auquel ils auront la maladie sera plus élevé qu'à l'ère pré-vaccinale. Pour une maladie dont la gravité augmente avec l'âge de survenue, les cas seront donc plus souvent sévères. C'est la situation préoccupante à laquelle nous sommes confrontés

actuellement en France pour la rougeole, du fait de la stagnation de la couverture vaccinale à 2 ans, au-dessous de 90% depuis le milieu des années 1990. Les données de surveillance issues du réseau Sentinelles (INSERM U444) montrent que près de la moitié des cas de rougeole qui surviennent encore chaque année sont situés dans la tranche d'âge de 10 ans et plus [4.6].

Un autre effet indirect d'un programme de vaccination peut survenir lorsque le vaccin ne protège que contre un nombre limité de sérotypes ou de sérogroupes de l'agent pathogène. Le risque existe d'une compensation de la diminution des formes liées aux sérotypes ou sérogroupes inclus dans le vaccin par une augmentation des formes non couvertes par le vaccin. Au mieux, la conséquence en serait la diminution de l'impact épidémiologique attendu de la vaccination. Au pire, d'un point de vue théorique, rien n'interdit d'imaginer que la vaccination pourrait sélectionner des sérotypes ou sérogroupes mineurs qui pourraient s'avérer plus pathogènes que ceux inclus dans le vaccin. Les vaccins conjugués dirigés contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b, à pneumocoques et à méningocoque C exposent potentiellement à un tel risque [4.7].

E Faisabilité de l'intégration d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal

Parmi les craintes qui sont le plus souvent mises en avant par les parents concernant les vaccins, figure l'augmentation du nombre de vaccinations proposées aux nourrissons. Si les immunologistes s'accordent à penser qu'il n'y a aucun danger de surcharge du système immunitaire lié à l'addition d'antigènes vaccinaux [4.8], l'augmentation du nombre d'injections se heurte à l'acceptabilité du corps médical et des familles. Le respect des recommandations du calendrier vaccinal 2004 requiert, pour un enfant en mode de garde collectif, 14 injections vaccinales entre la naissance et l'âge de 24 mois, 4 doses de vaccin quintuple diphtérie-tétanos-coqueluche-polio-*Haemophilus influenzae* b, une vaccination contre la rougeole à 9 mois puis deux doses de vaccin triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à partir de 12 mois, 3 injections de vaccin contre l'hépatite B et 4 doses de vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (annexe 4.1) .

Les possibilités de contournement de ces réticences par les combinaisons vaccinales sont limitées. En effet, les capacités de combinaison, au sein d'un même produit, de plusieurs antigènes de natures différentes sont limitées. Cela est attesté par la diminution de l'immunogénicité des valences *Haemophilus influenzae* b ou hépatite B lorsqu'elles sont combinées au sein de préparations hexavalentes (incluant en plus les valences diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite) [4.9].

III Mise en œuvre d'une politique vaccinale

Les modalités de mise en œuvre d'une politique vaccinale sont étroitement dépendantes de l'organisation du système de santé, en particulier de la place respective du secteur libéral et des services publics de santé. Le caractère obligatoire ou de simple recommandation pourrait paraître constituer une autre ligne de force majeure. Il existe très peu de données concernant l'impact de

l'obligation vaccinale sur la couverture vaccinale. Il s'agit en fait d'une spécificité essentiellement limitée à la partie méridionale de l'Europe.

Tableau 4.1 Couverture vaccinale et statut des vaccins du nourrisson en France

	Vaccins								
	B C G	Dipht érie (D) Téta nos (T)	Coquelu che	P o li o	Haemop hilus influenza eb	Hép atite B	Rouge ole	Rubé ole	Oreill ons
Date d'introdu ction dans calendri er	19 50	D: 1938 T: 1940	1959	R : 1 9 5 8 O:	1992	1995	1983	1983	1986

Statut du vaccin	O*	O	RC	O	RC	RS	RS	RS	RS
CV à 2 ans (année 2004)	84 %	98%	98%	9 8 %	87%	29%	87%	87%	87%
CV à 6 ans (années 2002- 2003)	99 ,9 %	96%	92,3%	9 6 %	63,5%	33,5 %	93,3%	93,1 %	92,6 %

Source: Code de la santé publique et DREES.

O: obligatoire; R: recommandé; RS: recommandé, administré séparément;
RC: recommandé, administré au sein d'une combinaison vaccinale incluant
des vaccins obligatoires.

* Jusqu'en juillet 2007.

La couverture vaccinale à 2 ans en France est supérieure à 95% pour les vaccinations obligatoires chez le nourrisson (diphtérie, tétanos, polio). Elle est plus faible pour les vaccinations uniquement recommandées (87% pour la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, 29% pour celle contre l'hépatite B) [4.10]. Les vaccinations anticoqueluche et Hib, bien que simplement recommandées, bénéficient d'un niveau de couverture similaire aux vaccinations antidiphtérie, tétanos et poliomyélite du fait de la combinaison de ces 5 valences dans une unique préparation vaccinale (*tab. 4.1*).

Cependant il convient de rester très prudent sur les conclusions d'une telle comparaison quant à l'influence de l'obligation vaccinale sur le niveau de couverture. En effet, les différentes vaccinations incluses dans le calendrier vaccinal diffèrent par de multiples autres aspects, dont l'influence sur la couverture est certainement importante. Les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la polio ont été introduites dans les années 1940 à 1960. Ces maladies représentaient alors de véritables fléaux infectieux, perçus comme tels par le corps médical et les familles, ce qui n'est plus le cas des vaccinations introduites plus récemment dans le calendrier sous la forme de recommandations vaccinales.

De même, les comparaisons internationales doivent être interprétées avec une très grande prudence, tant les facteurs socioculturels et d'organisation du système de santé (en particulier la part des secteurs publics et privés) interviennent de manière importante sur la couverture vaccinale. À titre d'exemple, l'examen de la couverture vaccinale contre la rougeole, les oreillons et la rubéole montre que les pays du Nord de l'Europe, qui n'ont jamais mis en œuvre d'obligation vaccinale et qui délivrent le plus souvent les vaccinations à travers des structures publiques de santé, ont en moyenne des performances meilleures que les pays du Sud de l'Europe, où se situent l'essentiel des pays ayant mis en œuvre une telle obligation et où la part du secteur privé est plus importante. De plus, certains pays qui n'ont pas d'obligation légale ont mis en œuvre des dispositifs incitatifs très puissants, tels que des incitations financières pour les médecins en fonction du niveau de couverture vaccinale atteint dans leur clientèle en Angleterre, des mécanismes de suivi actif des enfants dès la naissance aux Pays-Bas, ou la nécessité d'avoir été vacciné pour s'inscrire dans des établissements scolaires aux États-Unis [4.11].

En fait, la dynamique d'un programme de vaccination est à chaque instant la résultante de paramètres qui interagissent entre eux: l'incidence de la maladie, la couverture vaccinale, et la fréquence des effets secondaires. Chen a proposé un modèle d'évolution d'un programme de vaccination au fil du temps, illustrant l'importance des facteurs sociologiques sur la perception de la balance bénéfice/risque d'une vaccination (*fig. 4.1*). Au début, l'incidence de la maladie est élevée, les éventuels effets secondaires du vaccin sont acceptés au regard des complications de la maladie. Au fur et à mesure de l'élévation de la couverture, la fréquence de la maladie et de ses complications diminue alors que la fréquence des effets secondaires augmente, du fait du nombre plus élevé de vaccinations effectuées. La vaccination est alors en quelque sorte victime de son succès: son efficacité sur la maladie fait oublier cette dernière et seuls restent visibles les effets secondaires, réels ou supposés, de la vaccination. Une crise de confiance, parfois amplifiée par les médias, s'ensuit. Elle peut alors entraîner une diminution de la couverture vaccinale et une recrudescence de la maladie, éventuellement sous la forme d'une épidémie. La résurgence de la maladie permet de restaurer la confiance dans le vaccin, du moins pour quelque temps [4.12]. La crise de la vaccination contre la coqueluche en Angleterre à la fin des années 1970 est une parfaite illustration de ce phénomène (*fig. 4.2*).

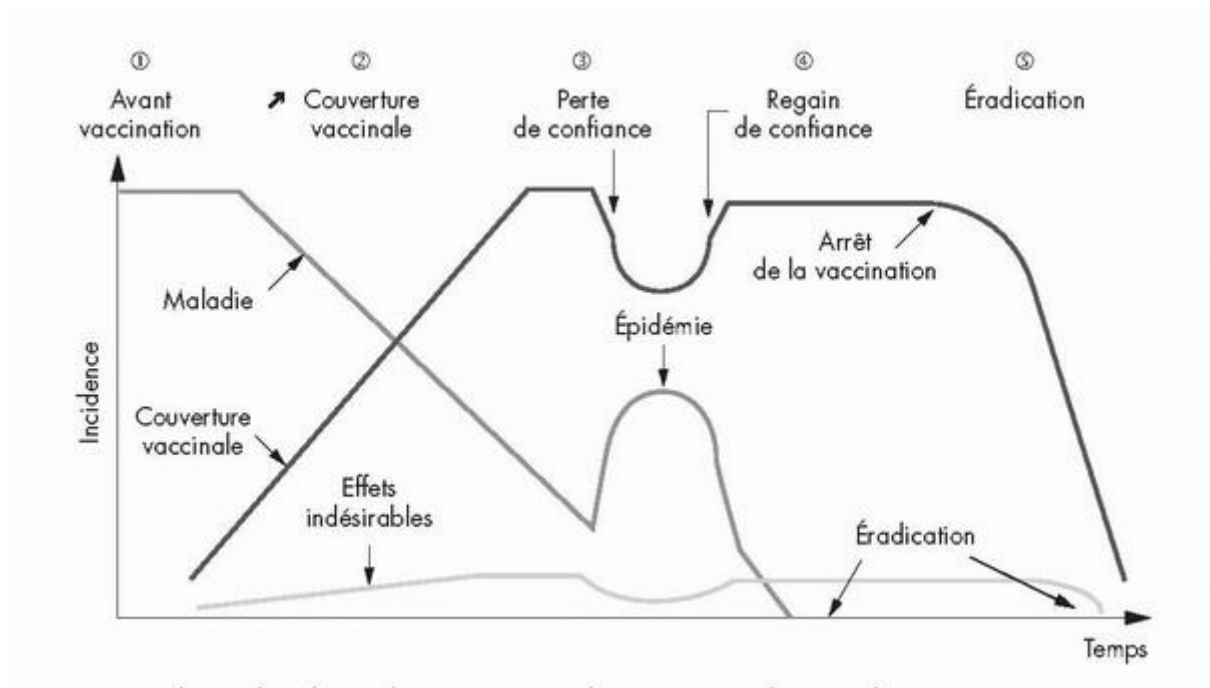


Figure 4.1 Schéma d'évolution d'un programme de vaccination (d'après Chen [4.12])

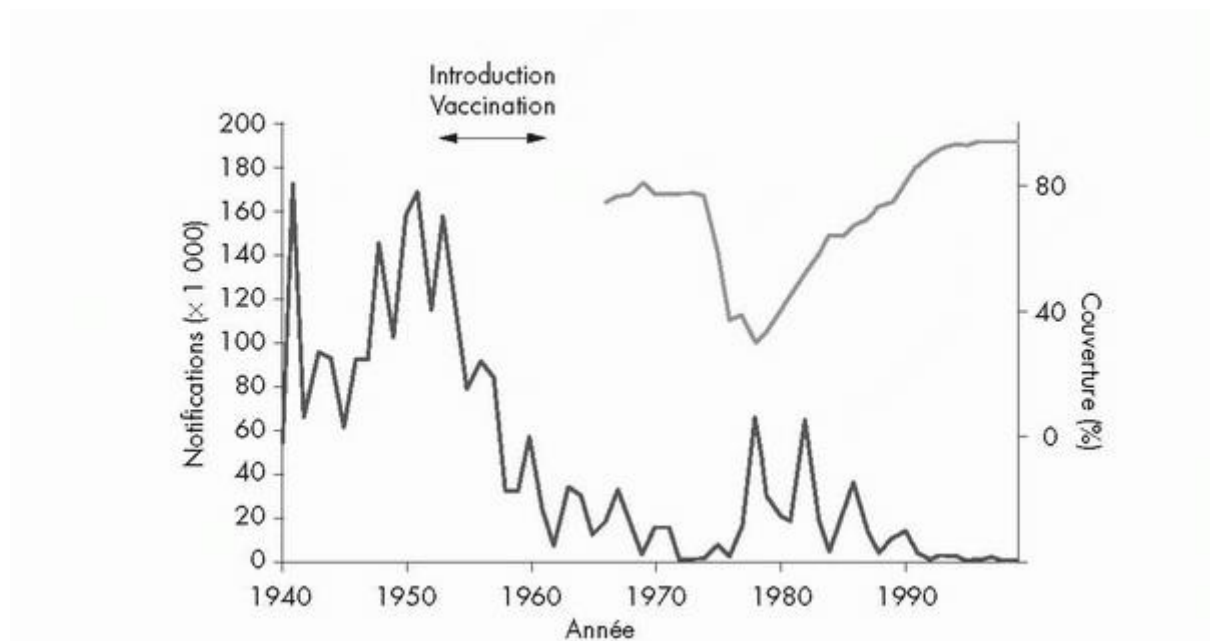


Figure 4.2 Incidence de la coqueluche et couverture vaccinale (Angleterre et Pays de Galles: 1940-1999)

Une telle dynamique d'un programme de vaccination justifie que, quelles que soient les modalités organisationnelles de l'offre vaccinale, celle-ci soit accompagnée de la mise en œuvre d'outils de suivi continu et d'évaluation permettant de mesurer les progrès accomplis, d'identifier les problèmes et, le cas échéant, d'adapter les stratégies vaccinales. Le suivi d'un programme de vaccination peut se résumer en quatre questions: le programme est-il correctement appliqué (mesure de la couverture vaccinale), le vaccin utilisé

protège-t-il les sujets vaccinés comme prévu (mesure de l'efficacité vaccinale), le vaccin est-il bien toléré (suivi des effets secondaires), la vaccination a-t-elle l'effet attendu en termes de réduction de l'incidence ou de la mortalité de la maladie (surveillance épidémiologique) ou de la réceptivité de la population à la maladie (études séro-épidémiologiques)?

IV Suivi d'une politique vaccinale

A Mesure de la couverture vaccinale

Cette mesure ne répond pas à des procédures ou des outils standardisés. Elle est étroitement liée au système de santé. La mesure de la couverture vaccinale est plus aisée dans les pays où les vaccinations sont délivrées par les structures de l'État, qui peuvent facilement mettre en place les outils de recueil de données d'activité vaccinale. Pour un pays donné, les outils de la mesure de la couverture vaccinale sont de plus liés aux caractéristiques de chaque vaccination, essentiellement le nombre de doses, l'âge d'administration et la population ciblée. Pour les pays où la vaccination repose essentiellement sur le secteur privé, des sondages en population générale sont souvent utilisés, s'il n'existe pas de support de données standardisé et généralisé à l'ensemble des médecins vaccineurs. Les principaux outils de mesure de la couverture vaccinale en France figurent dans l' *annexe 4.3* .

B Mesure de l'efficacité vaccinale

Le terme d'efficacité vaccinale recoupe en fait deux notions différentes: l'efficacité sérologique, c'est-à-dire la capacité du vaccin à induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps spécifiques neutralisants, et l'efficacité clinique, c'est-à-dire la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie chez les sujets vaccinés. La mesure de l'efficacité sérologique est effectuée lors des essais cliniques qui précèdent la mise sur le marché d'un nouveau vaccin. Mais ces études, par le caractère limité dans le temps du suivi des sujets vaccinés, ne permettent pas de répondre à la question de la durée de la protection. De plus, elles sont également limitées dans l'espace et dans le type de populations étudiées. Il est donc utile, une fois le vaccin intégré dans des actions de vaccination à large échelle, de vérifier son pouvoir protecteur dans les conditions réelles de son utilisation. Cette évaluation repose sur des enquêtes épidémiologiques de type analytique (essentiellement enquêtes de cohorte ou cas-témoins). Un exemple est proposé en *annexe 4.4* . De telles études mesurent en fait l'efficacité de la vaccination, résultant de l'efficacité intrinsèque du produit et de celle de son administration. Elles permettent ainsi, par exemple, de suspecter des insuffisances de respect de la chaîne du froid ou des modalités d'administration incorrectes, induisant un pouvoir protecteur inférieur au niveau attendu. Elles permettent surtout d'estimer la durée de la protection conférée par une vaccination ancienne. En effet, les connaissances les plus récentes de l'immunologie vaccinale montrent le rôle important joué par l'immunité cellulaire dans la protection à long terme. Les études sérologiques sont donc insuffisantes pour répondre à la question de la durée de la protection, d'autant qu'il n'existe pas de test de l'immunité cellulaire utilisable en routine, y compris lors d'études cliniques.

Les résultats des mesures de l'efficacité vaccinale réalisées en France ont confirmé le pouvoir protecteur très élevé des vaccinations contre la rougeole, la rubéole ou la coqueluche, moins élevé pour la vaccination contre les oreillons [4.13 , 4.14 , 4.15 , 4.16].

C Surveillance des effets secondaires

De même que pour l'efficacité vaccinale, les essais cliniques qui précèdent la mise sur le marché d'un nouveau vaccin forment la base des connaissances sur les effets secondaires des vaccins. Cependant la durée limitée du suivi, l'effectif réduit sur lequel il porte et les conditions idéales de sa réalisation, en particulier l'exclusion des populations susceptibles d'être plus vulnérables aux possibles effets secondaires, rendent impossible l'identification à ce stade d'effets secondaires rares ou tardifs ou liés à des terrains particuliers. Ceux-ci ne pourront être mis en évidence qu'à l'occasion de l'utilisation à large échelle, et sur une longue durée, du vaccin. Cette surveillance est nécessaire comme pour tout médicament, mais l'administration à visée préventive d'un vaccin à des sujets sains rend encore plus importante une vigilance rigoureuse.

Les objectifs de la surveillance des effets secondaires sont de quantifier leur importance et d'identifier des effets indésirables méconnus. Elle est également indispensable dans une optique d'alerte permettant d'identifier le plus rapidement possible un problème survenu sur un lot particulier. À partir des informations recueillies, des recherches peuvent être menées pour confirmer ou infirmer des hypothèses suggérées par l'analyse des données de pharmacovigilance. Elles font appel aux techniques de la pharmaco-épidémiologie (enquêtes de cohortes ou cas-témoins), en particulier à partir de liaisons entre des bases de données contenant le statut vaccinal des enfants et des bases de données médicales (bases de données de consultations de médecins généralistes ou hospitalières) [4.17].

En France, cette surveillance relève de la pharmacovigilance, comme pour tout médicament. Elle est essentiellement passive et repose sur l'obligation légale «faite à tout médecin, dentiste ou sage-femme, ainsi que tout pharmacien, ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144.1 du Code de santé publique, qu'il l'ait ou non prescrit, d'en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance». Ces centres adressent les informations recueillies à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), qui centralise et recueille par ailleurs les déclarations d'effets secondaires faites directement auprès des producteurs de vaccins.

La surveillance des effets secondaires se heurte, dans la pratique, à de nombreuses difficultés car les réactions indésirables des vaccins de nature systémique, telles que la fièvre, sont le plus souvent non spécifiques. Or beaucoup de vaccinations sont administrées dans les deux premières années de vie, âges où de nombreuses pathologies, le plus souvent bénignes mais parfois sévères voire fatales, surviennent en dehors de tout acte vaccinal. Il est donc extrêmement difficile, sur un plan individuel, de distinguer entre une réaction postvaccinale et une pure coïncidence temporelle entre la vaccination et la survenue d'une manifestation clinique. Les progrès de la

biologie permettent dans des cas exceptionnels de trancher: c'est le cas par exemple pour les oreillons, grâce à la PCR qui permet de faire le diagnostic de méningite ourlienne postvaccinale, ou de la poliomyélite, pour laquelle les techniques de différenciation intratypique permettent le diagnostic de poliomyélite postvaccinale liée au vaccin antipoliomyélite oral.

De plus, les faibles risques sont très difficiles à affirmer comme à infirmer par les enquêtes épidémiologiques d'observation (enquêtes de cohorte ou cas-témoins). D'une part, le manque de puissance de ces études ne permet le plus souvent pas de mettre en évidence une faible association entre un vaccin et un effet secondaire rare, d'autre part, en présence d'une valeur de risque relatif légèrement supérieure à l'unité, il n'est le plus souvent pas possible de trancher entre la présence de biais inhérents à ces études et l'existence d'une faible association (annexe 4.2) .

D Surveillance épidémiologique

Elle constitue le principal outil d'évaluation de la mise en œuvre d'une politique vaccinale et permet de s'assurer des progrès vers les objectifs de réduction de l'incidence ou de la mortalité. En comparant l'incidence de la maladie avant la vaccination et au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture, elle permet de mesurer l'impact de la vaccination. En suivant les caractéristiques épidémiologiques des cas résiduels, elle permet de vérifier que les modifications de l'épidémiologie de la maladie induites par la vaccination ne sont pas défavorables. La *figure 4.3* montre l'élimination de la poliomyélite, obtenue rapidement après la généralisation de la vaccination en France. La *figure 4.4* montre la quasi-disparition des méningites à *Haemophilus influenzae* (Hi) obtenue moins de 10 ans après l'intégration de la vaccination contre Hib dans le calendrier en 1993 et l'absence de remplacement du sérotype b, responsable avant la vaccination de la quasi-totalité des méningites liées à Hi, par d'autres sérotypes non couverts par le vaccin. Les données recueillies montrent de plus une diminution de l'incidence des méningites à Hi chez les enfants de 0 à 3 mois, tranche d'âge trop jeune pour bénéficier d'une protection vaccinale. Cela témoigne de l'induction, par une couverture vaccinale élevée chez le nourrisson plus âgé, d'une immunité de groupe protégeant les nourrissons non vaccinés. Elle résulte de l'efficacité du vaccin sur le portage pharyngé, réduisant les sources de contamination pour les nourrissons non vaccinés.

Longtemps assimilée à la notification systématique voire, en France, obligatoire, des maladies pour lesquelles un programme de vaccination était mis en œuvre, la surveillance épidémiologique a vu ses modalités se diversifier pour mieux prendre en compte les caractéristiques spécifiques de chaque maladie à surveiller (essentiellement fréquence et gravité) ainsi que les modalités de leur diagnostic et de leur prise en charge (essentiellement diagnostic clinique ou biologique, maladie vue en ville ou à l'hôpital). Ainsi, en France, parmi les pathologies du nourrisson évitables par la vaccination, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la tuberculose et, plus récemment, la rougeole et l'hépatite B font l'objet d'une notification obligatoire. Les autres maladies sont suivies à travers des réseaux de laboratoires de microbiologie et des réseaux sentinelles, constitués de praticiens de première ligne ou hospitaliers. La surveillance

sentinelle par des praticiens de première ligne est essentiellement adaptée à des maladies fréquentes et pas suffisamment sévères pour faire l'objet d'une hospitalisation systématique. Elle est essentiellement appropriée lors de la mise en œuvre d'une vaccination ciblant une maladie dont le poids de mortalité est lié à la très grande fréquence de la maladie, le risque individuel de survenue d'une complication sévère étant faible. Elle est appropriée avant que l'incidence de la maladie n'ait été réduite suffisamment pour en faire une maladie rare. La surveillance de la rougeole dans les années 1990 par un réseau de médecins généralistes est une illustration de ce type de surveillance [4.18]. Pour les maladies suffisamment sévères pour conduire pratiquement toujours à une hospitalisation et pour lesquelles le diagnostic repose sur une confirmation biologique, une surveillance fondée sur les laboratoires hospitaliers, éventuellement couplée à un recueil de données complémentaires auprès des cliniciens, est appropriée. La surveillance en France des méningites à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* b est conduite ainsi, de même que celle de la coqueluche du nourrisson [4.19 , 4.20].

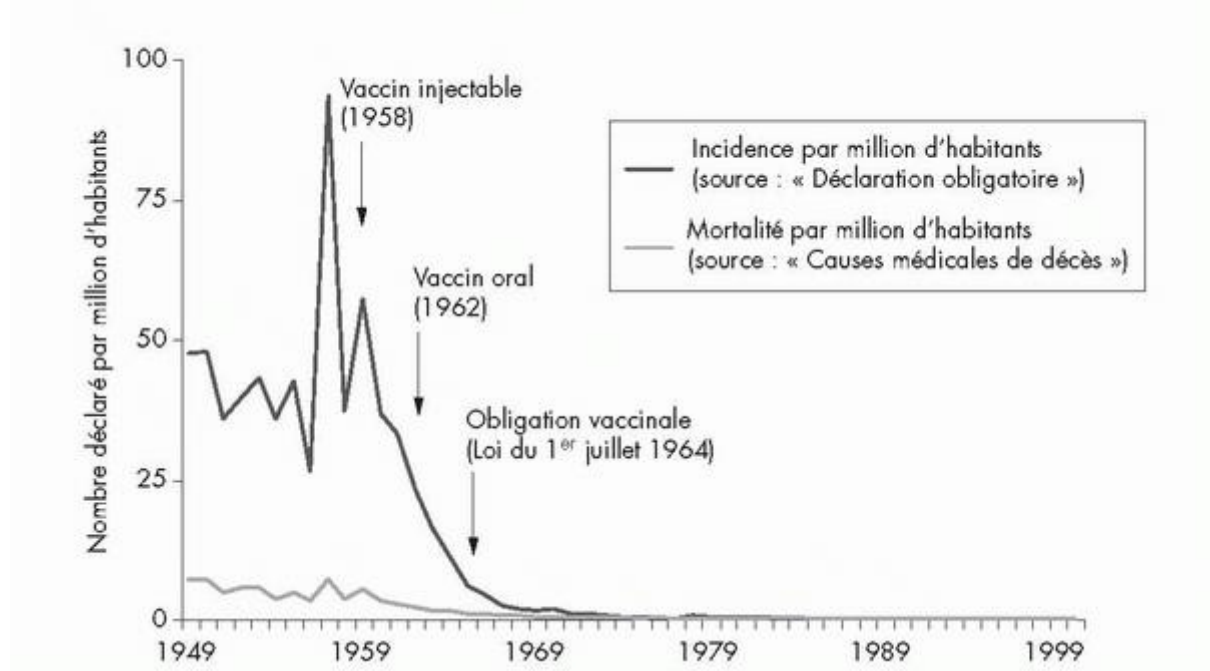


Figure 4.3 La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2002

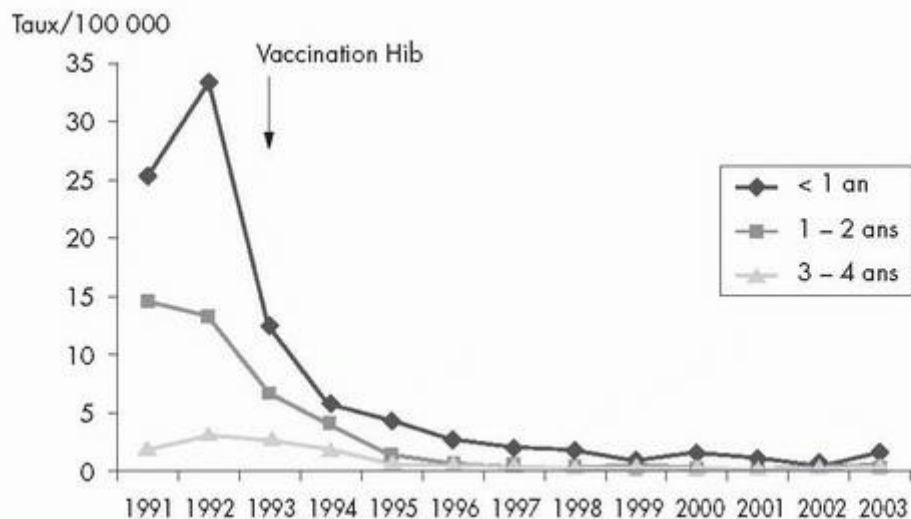


Figure 4.4 Incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* chez les enfants de moins de 5 ans (France: 1991-2003)

Les modalités de la surveillance épidémiologique des maladies évitables par la vaccination doivent être souvent réactualisées. En effet, la surveillance d'une maladie soumise à un programme de vaccination doit s'adapter aux modifications de l'épidémiologie de la maladie, induites par la vaccination elle-même. Ainsi, la réduction très importante de l'incidence de la rougeole, en particulier depuis 1998, a rendu l'épidémiologie de cette maladie inadaptée à une surveillance par un réseau sentinelle constitué de quelques centaines de médecins généralistes. C'est pourquoi, sur proposition de l'InVS, la décision a été prise fin 2003 de réintroduire la rougeole dans la liste des maladies à déclaration obligatoire.

E Études séro-épidémiologiques

Elles constituent un appoint important aux données de surveillance épidémiologique et de couverture vaccinale, en permettant d'estimer la proportion de sujets réceptifs dans la population. En effet, à moins de disposer de modèles mathématiques, parfois difficiles à mettre au point et comportant leurs propres sources d'inexactitude, il est difficile d'estimer la proportion de sujets d'une cohorte d'un âge donné ayant échappé à la maladie et à la vaccination.

Les enquêtes sérologiques fournissent un instantané du profil immunologique de la population en fonction de l'âge, mettant ainsi en évidence les poches de réceptivité, étape utile à la décision concernant les rappels et les éventuelles actions de rattrapage vaccinal locales ou nationales. Elles ont cependant leurs limites, liées d'une part à la diversité des méthodes de titrage des anticorps, parfois de sensibilité ou de spécificité variables, à l'absence de seuil de protection bien établi pour certaines maladies, et à la notion de mieux en mieux documentée de l'absence de corrélation entre absence d'anticorps et réceptivité, par l'existence d'une mémoire immunologique.

Dans un contexte d'élimination, cette notion de réceptivité est particulièrement

importante, dans la mesure où l'absence de cas pendant une longue période peut de manière trompeuse laisser à penser que l'objectif est atteint alors que l'accumulation des susceptibles, constitués des enfants ayant échappé à la vaccination ou n'ayant pas été protégés, peut se faire de manière épidémiologiquement silencieuse (période appelée «lune de miel»), jusqu'à ce que le niveau de réceptivité correspondant au seuil épidémique soit atteint. L'introduction de l'agent viral aboutit alors à une épidémie de grande ampleur. Ce phénomène a été particulièrement bien décrit pour la rougeole [4.21]. La surveillance de la réceptivité est dans ce contexte le meilleur outil de suivi du niveau de contrôle réel de la maladie. En France, une enquête de séroprévalence a été réalisée sur la population de tout âge au niveau national en 1998-1999. Elle a porté sur la diphtérie, la coqueluche, la polio, la rougeole, les oreillons et la rubéole [4.22 , 4.23 , 4.24 , 4.25].

[Retour au début](#)

Conclusion

Des avancées technologiques majeures ont permis ces dernières années le développement de nouveaux vaccins, généralement plus sûrs et parfois plus efficaces que les vaccins les plus anciens. Cependant, la gestion d'un programme de vaccination apparaît aujourd'hui plus complexe qu'il y a quelques décennies. Recommander des vaccins dont tout laisse à penser qu'ils sont sûrs et efficaces ne garantit plus la réussite du programme de vaccination. Il faut informer les médecins, qui ne comprennent pas toujours les raisons des évolutions fréquentes du calendrier vaccinal, vérifier, dans les conditions réelles d'utilisation du vaccin, son efficacité, son innocuité et son impact sur l'épidémiologie de la maladie, s'assurer que le niveau de couverture atteint n'induit pas d'effets indirects défavorables. Il convient également de prendre en compte l'exigence croissante de nos sociétés quant à la sécurité des vaccins et d'anticiper les crises médiatiques qui peuvent en découler. À cet égard, une éducation au risque du citoyen apparaît indispensable. Un enjeu des programmes de vaccination pour les années à venir est sans nul doute d'intégrer les sciences sociales aux différentes étapes du processus de gestion de tels programmes de prévention.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[4.1] Who vaccine-preventable diseases: monitoring system 2002 global summary. Vaccines-documents WHO/V&B 2002; 02.20. Cité ici

[4.2] World Health Organisation. Declaration of global eradication of smallpox. Wkly Epidemiol Rec 1980; 55: 145-52. Cité ici

[4.3] Salk D, Salk J. Vaccinology of poliomyelitis. Vaccine 1984; 2: 59-74. Cité ici

[4.4] Expertise collective. Vaccinations: actualités et perspectives. Paris: INSERM, 1999: 8. Cité ici

- [4.5] Rappuoli R, Miller HI, Falkow S. The Intangible Value of Vaccination. *Science* 2002; 297: 937-9. Cité ici
- [4.6] Bonmarin I, Levy-Bruhl D. Measles in France: the epidemiological impact of suboptimal immunisation coverage. *Euro Surveill* 2002; 7: 55-60. Cité ici
- [4.7] Lipsitch M. Vaccination and serotype replacement. *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases* 2002: 362-74. Cité ici
- [4.8] Offit PA, Quarlest J, Gerber MA et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System. *Pediatrics* 2002; 209: 124-9. Cité ici
- [4.9] Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E et al. Primary vaccination of infants with diphtheriatetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137: 304-12. Cité ici
- [4.10] Antona D, Bussiere E, Guignon N et al. La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003; 36:169-72. Cité ici
- [4.11] Levy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen I et al. ESEN: a comparison of vaccination programmes. Part one: diphtheria. *Euro Surveill* 1998; 3: 93-6. Cité ici
- [4.12] Chen RT. Oral poliomyelitis vaccines. *Lancet* 1996; 347: 1496. Cité ici
- [4.13] Baron S, Grimprel E, Daurat G et al. Estimation épidémiologique de l'efficacité de la vaccination anti-coquelucheuse au cours d'épidémies en collectivité. *Arch Pediatr* 1997; 4: 744-50. Cité ici
- [4.14] Baron S, Lorente C. Investigation d'une épidémie d'oreillons en milieu scolaire: Millau (Aveyron), juin 1995. *Réseau national de santé publique*, 1995: 25 p. Cité ici
- [4.15] De Valk HM, Rebiere I. Epidémie de rubéole. Evaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Ardèche, janvier-mars 1997. *Rapport d'investigation. Réseau national de santé publique*, 1998. Cité ici
- [4.16] Fiard S, Baron S. Investigation de cas groupés de rougeole dans une collectivité. *Réseau national de santé publique*, 1995: 10 p. Cité ici
- [4.17] Verstraeten T, De Stefano F, Chen RT, Miller E. Vaccine safety surveillance using large linked databases: opportunities, hazards and proposed guidelines. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 21-9. Cité ici
- [4.18] Chauvin P, Valleron AJ. Ten years of measles epidemiological surveillance in France through a network of sentinel physicians 1994; 4: 191-4. Cité ici
- [4.19] Perrocheau A, De Benoist AC, Laurent E et al. Infections invasives à

Haemophilus influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses. Paris: Éditions InVS, 1998-2000: 281-6. Cité ici

[4.20] Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, Levy-bruhl D. Renacoq: surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2001. Bull Epidemiol Hebd 2003; 44: 213-6. Cité ici

[4.21] Chen RT, Weierbach R, Bisoffi Z et al. A «post-honeymoon period» measles outbreak in Muyinga province, Burundi. Int J Epidemiol 1994; 23: 185-93. Cité ici

[4.22] De Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. Epidemiol Infect 2001; 126: 249-59. Cité ici

[4.23] Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. Epidemiol Infect 2000; 125: 113-25. Cité ici

[4.24] Nardone A, Pebody RG, Van Den Hof S et al. Sero-epidemiology of mumps in Western Europe. Epidemiol Infect 2003; 131: 691-701. Cité ici

[4.25] Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn-Van Spaendonck M et al. The seroepidemiology of rubella in Western Europe. Epidemiol Infect 2000; 125: 347-57. Cité ici

Annexe 4.1

NA

Élaboration du calendrier vaccinal en France

En France, le calendrier vaccinal est élaboré par le Comité technique des vaccinations (CTV). Il s'agit d'un sous-groupe permanent de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) 1., groupe d'experts auprès du ministère de la Santé, chargé de lui faire des recommandations sur les modalités de lutte contre les maladies. Ce comité est composé de médecins infectiologues, de pédiatres, de microbiologistes, de médecins de santé publique et d'épidémiologistes. Depuis le début des années 2000, y siègent en outre un médecin généraliste, un médecin du travail et un immunologiste. À côté des membres de ce comité, seuls habilités à prendre part aux votes, des représentants de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de la Direction de la Sécurité sociale du ministère de la Santé, de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et de la Direction des relations du travail participent aux travaux du comité. Des invités permanents, dont les représentants du Service de santé des armées, sont également présents. Le comité se réunit toutes les 6 semaines. Pour chaque question à traiter, un groupe de travail est constitué, animé par un rapporteur. À l'issue des travaux du groupe, le rapporteur présente en session plénière une proposition d'avis en faveur d'une vaccination de routine d'une ou plusieurs cohortes d'enfants ou d'adultes, d'une recommandation limitée à des populations ciblées, ou de l'absence d'intégration dans le calendrier vaccinal. Une fois adopté, le cas

échéant après modifications, l'avis est soumis pour approbation au CSHPF. Si l'avis est adopté, il est transmis au ministère chargé de la Santé. Les nouveaux avis, entérinés par le ministère, sont publiés dans son *Bulletin officiel* et dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH). Ils constituent la base de l'actualisation du calendrier vaccinal, qui donne lieu à une publication annuelle dans le BEH, largement reprise dans la presse médicale. Régulièrement, un guide des vaccinations, détaillant pour chaque vaccin les caractéristiques de la politique vaccinale, est préparé par le CTV et largement diffusé au corps médical.

Parallèlement à l'examen par le CTV de son intérêt et de ses éventuelles modalités d'intégration dans le calendrier vaccinal, le vaccin continue son parcours réglementaire. En effet, l'obtention de l'AMM ne permet pas l'inscription automatique sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables ni la fixation d'un prix réglementé. Si le producteur souhaite l'inscription sur cette liste, il doit déposer un dossier auprès de la Commission de transparence placée sous la tutelle du ministère en charge de la Santé et dont le secrétariat est assuré par la Haute Autorité de santé. L'avis de la commission quant à l'inscription du vaccin est fondé sur l'appréciation du service médical rendu (SMR) et sur l'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits comparables (ASMR). Une fois l'inscription obtenue, le prix du vaccin est déterminé par un comité interministériel, le Comité économique des produits de santé, sur la base de l'ASMR, des prix des vaccins comparables le cas échéant, et des volumes de ventes anticipés.

La logique de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables et de la fixation du prix est de plus en plus liée à celle de l'intégration dans le calendrier vaccinal. En pratique, la Commission de transparence demande, avant de statuer, à ce que le CTV se prononce sur la stratégie vaccinale envisagée. En cas de recommandation vaccinale large, la Commission de transparence inscrit le vaccin sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables.

Annexe 4.2

NA

Vaccination contre l'hépatite B en France

L'incapacité de la vaccination contre l'hépatite B ciblée sur les seuls groupes à risque à maîtriser la diffusion du virus de l'hépatite B (VHB) a conduit l'OMS à recommander, en plus de cette stratégie, une vaccination élargie à l'ensemble des enfants d'une cohorte, pour tous les pays, quel que soit leur niveau d'endémicité pour l'hépatite B. C'est dans ce contexte que la France a, en 1994, inscrit cette vaccination dans le calendrier du nourrisson et mis en œuvre une campagne de vaccination en milieu scolaire, ciblée sur les préadolescents en classe de 6^e. Ces campagnes devaient être interrompues après 10 ans, lorsque la première cohorte d'enfants vaccinés en tant que nourrissons aurait atteint l'âge du secondaire. Elles ont connu un large succès puisque la couverture des enfants de 6^e pour les trois premières années de vaccination scolaire a varié entre 75 et 80%. La promotion de la vaccination a cependant

largement débordé des cibles recommandées, puisque, fin 1997, plus de 75 millions de doses de vaccin avaient été vendues, dont plus de 80% depuis 1994. Plus d'un tiers de la population française a été vaccinée. Cependant, la vaccination des nourrissons a été moins bien acceptée, la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge restant inférieure à 30%.

En raison de signalements à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) d'atteintes démyélinisantes centrales aiguës dans les suites de la vaccination contre l'hépatite B, une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 1994. Dans ce cadre, l'AFSSAPS a commandité trois études cas-témoins. Elles ont abouti à une estimation du risque relatif de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Aucun des tests d'association n'était significatif au seuil de 5%. Ces résultats ne permettaient ni de confirmer l'existence d'une association (du fait de la non-significativité statistique du test d'association et de l'existence possible de biais dans les études pouvant expliquer des valeurs supérieures à 1), ni d'écarter cette hypothèse (les estimations des risques relatifs pouvant refléter les vraies valeurs et l'absence de significativité le manque de puissance des études). Entre 1999 et 2001, trois études menées aux États-Unis ont conduit à des résultats en défaveur d'une association. Une étude cas-témoins américaine publiée en 2004 était en faveur d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques chez l'adulte [1]. Cependant, la Commission d'audition publique, organisée par l'AFS-SAPS, l'INSERM et l'ANAES en novembre 2004, a conclu que même si l'ensemble des données disponibles au niveau mondial n'exclut pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, les éléments étaient à ce jour insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes aiguës.

Si l'ensemble des résultats issus des enquêtes pharmaco-épidémiologiques ne permettent donc pas de répondre à la question de l'existence d'un risque neurologique induit par ce vaccin, elles fournissent une estimation de la borne supérieure du risque, s'il existe. Cette connaissance rend possible la décision vaccinale, à condition d'intégrer cette donnée dans une analyse de type bénéfice/risque. L'Institut de veille sanitaire a effectué un tel travail. Il concluait en faveur du maintien de la stratégie de vaccination du nourrisson, en l'absence d'effets secondaires neurologiques sévères identifiés dans les premiers mois de vie, et en faveur du maintien de la stratégie de vaccination des adultes à risque élevé d'infection par le VHB, le bénéfice apporté par la vaccination étant très supérieur à l'éventuel risque vaccinal, estimé, s'il existe, inférieur à 3 PADC pour 100 000 adultes à risque vaccinés. Pour la troisième cible vaccinale, les préadolescents, un calcul comparant pour une cohorte fictive d'enfants vaccinés à 11 ans le nombre de complications sévères de l'infection par le VHB avec le nombre maximal d'effets secondaires neurologiques potentiellement induits par la vaccination était en faveur de la vaccination. L'analyse effectuée sur la base des données disponibles en 2000 montrait que le nombre de PADC potentiellement attribuables à la vaccination dans une cohorte de 800 000 préadolescents entièrement vaccinée serait au maximum de 2. Dans le scénario de base retenu, l'incidence, dans cette même cohorte, des

complications de l'hépatite B, en cas d'absence complète de vaccination, serait de 14 ou 21 hépatites aiguës fulminantes et de 28 ou 50 cirrhoses, selon que les cas sont ou non actualisés dans le temps, pour tenir compte du décalage temporel entre la vaccination et la survenue des complications sévères de l'infection par le VHB en l'absence de vaccination [2]. La prise en compte des résultats de l'étude américaine de 2004, publiée par Hernan et al., ne remet pas en cause l'ensemble de ces conclusions: la Commission d'audition publique a conclu, sur la base des analyses présentées par l'InVS, que les données disponibles ne remettaient pas en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents et que, même en considérant un risque supérieur à 3 tel que mesuré dans l'étude d'Hernan, le bénéfice de la vaccination paraissait rester supérieur au risque pour les adultes appartenant à un groupe à risque.

Les données disponibles en 2003 sont en faveur d'une couverture vaccinale, pour chacune des trois cibles, qui reste très insuffisante. Au-delà des difficultés liées à l'émotion et à la polémique qu'a suscitées en France la question de la sécurité des vaccins contre l'hépatite B, cette situation pourrait refléter, en partie, une certaine évolution de nos sociétés, dans le domaine de la prévention vaccinale, de l'acceptation du concept de balance bénéfice/risque favorable vers une exigence croissante d'absence de risque.

Bibliographie

[1] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 838-42. Cité ici

[2] Levy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for preadolescent vaccination in France. *Vaccine* 2002; 20: 2065-71.

Annexe 4.3

NA

Mesure de la couverture vaccinale en France

En France, la couverture vaccinale repose essentiellement sur l'exploitation des certificats de santé du 24^e mois (CS24). Ce certificat est rempli par le médecin traitant à l'occasion de l'examen systématique obligatoire à 2 ans. Il inclut une partie portant sur les vaccinations inscrites dans le calendrier vaccinal, qu'elles soient obligatoires ou recommandées. Le certificat rempli est adressé au médecin responsable du service départemental de protection maternelle et infantile. Une analyse est effectuée au niveau départemental et les résultats, transmis à la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) du ministère chargé de la Santé, permettent d'effectuer une synthèse nationale.

Depuis 2000, un cycle triennal d'enquête en milieu scolaire a été mis en place par la DREES et le ministère de l'Éducation nationale, en étroite collaboration avec l'Institut de veille sanitaire. Ce cycle consiste à effectuer chaque année un

sondage portant successivement sur les élèves scolarisés en classe de grande section de maternelle, de CM2 et de 3^e. Chaque tranche d'âge est donc ciblée tous les 3 ans. Un module vaccination est systématiquement inclus dans ces enquêtes. En ce qui concerne l'adulte, il n'existe actuellement pas de recueil systématique d'informations permettant d'apprécier la couverture vaccinale au niveau national en fonction de l'âge.

Annexe 4.4

NA

Mesure de l'efficacité vaccinale

Les enquêtes destinées à mesurer l'efficacité vaccinale consistent à comparer l'incidence de la maladie chez des sujets vaccinés et non vaccinés. L'efficacité vaccinale est calculée comme le pourcentage de réduction de l'incidence de la maladie chez les sujets vaccinés par rapport à l'incidence de la maladie chez les sujets non vaccinés, soumis au même risque de maladie. Cette condition de comparabilité de l'exposition des sujets à l'agent infectieux quel que soit le statut vaccinal conduit à réaliser ces enquêtes au cours ou au décours d'épidémie. Si l'on appelle TIV et TIN respectivement les taux d'incidence chez les vaccinés et les non-vaccinés, l'efficacité vaccinale, exprimée en pourcentage, est obtenue par la formule suivante:

À titre d'exemple, l'efficacité de la vaccination contre la rubéole a été estimée lors d'une épidémie survenue en Ardèche en 1997. Une enquête de cohorte rétrospective a été effectuée par le Réseau national de santé publique (devenu depuis Institut de veille sanitaire) dans une école primaire particulièrement affectée, dans laquelle 23 cas de rubéole étaient survenus. Vingt cas ont été recensés parmi les 39 enfants non vaccinés, soit un taux d'incidence de 51,3% (20/39) et 3 cas parmi les 119 enfants vaccinés, soit un taux d'incidence de 2,5% (3/119). L'application de la formule conduit à une estimation de l'efficacité vaccinale de 95% [4.15].

Chapitre 5 De la Mise au Point D'un Vaccin à sa Recommandation

Christian Perronne

Nicole Guérin

Points essentiels

Bien que considérés comme des médicaments, les vaccins font l'objet, en plus de la procédure d'AMM, de recommandations nationales, actuellement émises par le Haut Conseil de la santé publique. Cela permet d'inclure le vaccin dans une démarche globale de prévention incluant les données épidémiologiques nationales.

I Place des vaccins parmi les produits de santé

Selon la réglementation européenne, les vaccins à usage humain sont considérés comme des médicaments et suivent le même processus de développement que les autres médicaments. Les vaccins sont classés parmi les médicaments immunologiques selon la directive du Conseil 89/342/CEE du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE (JO n° L142 du 25 mai 1989). Les recommandations européennes précisent les études à réaliser pour le développement d'un vaccin. Le dossier de développement d'un nouveau vaccin doit associer une phase préclinique, avec une documentation chimique, pharmaceutique, et biologique. Cette phase permet de vérifier le pouvoir immunogène et la tolérance sur différentes espèces animales en utilisant la même voie d'administration que celle prévue chez l'homme. Le dossier doit inclure, si nécessaire, une vérification de la sécurité virale, ainsi qu'une expertise toxicologique. Il est complété par les études cliniques. Comme pour tout médicament, les études cliniques comprennent 3 phases (phases I à III) de développement. Les études pharmacologiques (phases I et II) évaluent la réponse immune, et notamment la relation dose/réponse, ce qui permettra de définir le schéma de vaccination. Elles permettent aussi de rechercher des interactions éventuelles avec d'autres vaccins. La tolérance est évaluée tout au long du développement, des phases I à III. L'efficacité protectrice est essentiellement confirmée au cours de la phase III. Les études de phase IV sont des études postcommercialisation, effectuées après la mise sur le marché du vaccin. Elles concernent tout particulièrement la pharmacovigilance (vaccinovigilance).

II Procédures d'enregistrement du vaccin en vue de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Le vaccin suit, à ce stade, la même procédure que n'importe quel médicament. L'AMM n'est obtenue qu'après l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du vaccin, permettant d'apprécier la balance bénéfice-risque. Le dossier d'enregistrement d'un vaccin peut être déposé soit auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), dans le cas de procédures nationales, de reconnaissance mutuelle, et décentralisées, soit à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), dans le cas de procédures centralisées.

Les procédures d'enregistrement des médicaments sont les suivantes.

A Procédure de reconnaissance mutuelle

Cette procédure permet la reconnaissance, par un ou plusieurs États membres de l'Union européenne, de l'AMM octroyée à un médicament par un État membre de l'Union. L'enregistrement se fait d'abord dans un seul État, l'État membre de référence. Comme pour une procédure nationale, le dépôt du dossier est ensuite effectué dans chaque autre État. Pour la France, la décision administrative est sous la responsabilité de l'AFS-SAPS, l'avis scientifique étant rendu par la commission d'AMM. L'AMM est octroyée de façon nationale. Elle comprend la décision nationale, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage harmonisés entre les États concernés à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si les positions entre l'État membre de référence qui a octroyé l'AMM et les États membres concernés divergent et mettent en cause la santé publique, un arbitrage peut être demandé par un État membre concerné. Une discussion par l'ensemble des membres du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) est menée à l'EMA, qui émet un avis pour la Commission européenne. Seule la Commission européenne prendra la décision finale.

B Procédure décentralisée

Un dossier de demande d'AMM est soumis par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament dont il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un État membre (État membre de référence) émet un rapport avec proposition de RCP, notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les États membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l'issue de la procédure, les États membres octroient nationalement l'AMM. La notification comporte la décision, le RCP, la notice et l'étiquetage harmonisés par les États à la fin de la procédure. Les agences sont tenues d'émettre un rapport public d'évaluation. En cas de divergence de position entre les États membres, les mêmes prérogatives que la procédure de reconnaissance mutuelle en matière d'arbitrage s'appliquent.

C Procédure centralisée

Coordonnée par l'EMA, basée à Londres, cette procédure est obligatoire pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques, et les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes: Sida, cancer, maladies neurodégénératives, diabète et, à compter du 20 mai 2008, les maladies auto-immunes et les maladies virales, et les médicaments désignés comme des médicaments orphelins... Le demandeur soumet le dossier à l'EMA. L'avis scientifique est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative est sous la responsabilité de la Commission européenne de Bruxelles après consultation officielle des États (comité permanent). L'AMM octroyée de façon centralisée est contraignante pour l'ensemble des vingt-cinq États membres de l'Union européenne (plus la Norvège et l'Islande). L'évaluation en procédure centralisée fait l'objet d'un rapport public, l'*European Public Assessment Report* (EPAR).

III Procédure de commercialisation d'un vaccin après l'AMM

A Généralités pour les médicaments

Pour les médicaments en général, la Commission de la transparence, récemment transférée de l'AFSSAPS à la Haute Autorité de santé, rend un avis sur le service médical rendu (SMR) par un nouveau médicament et sur son remboursement ou non par la Caisse d'assurance maladie. Le contrôle du bon usage de ce médicament passe notamment par la Commission du contrôle de la publicité, placée auprès du directeur général de l'AFSSAPS, et par la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament, dépendant aussi de l'AFSSAPS. Ces organismes nationaux peuvent ainsi freiner la diffusion en France d'un médicament qui aurait obtenu une AMM européenne contre l'avis de la France.

B Cas particulier des vaccins

La procédure pour les vaccins suit à ce stade un chemin particulier par rapport aux autres médicaments. Il est en effet prévu, qu'après l'obtention de l'AMM, nationale ou européenne, les autorités de santé de chaque État puissent émettre un avis sur l'intérêt et sur la place de ce nouveau vaccin dans la politique vaccinale nationale. Pour la France, un nouveau vaccin doit être étudié par les experts de la politique vaccinale (Comité technique des vaccinations, section des «Maladies transmissibles» du Conseil supérieur d'hygiène publique de France), travaillant auprès de la Direction générale de la santé, afin que le ministère de la Santé se prononce sur l'intérêt et sur la place de ce nouveau vaccin dans la politique vaccinale française. Ce n'est qu'ensuite que la Commission de la transparence rendra son avis (service médical rendu, remboursement...). Le Comité économique des produits de santé s'occupe alors de la fixation du prix. Les recommandations officielles sur la politique vaccinale, émises sur proposition du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, sont synthétisées dans le calendrier vaccinal, publié dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. La publicité sur le vaccin est possible (article L. 5122-6 du Code de la santé publique) mais doit tenir compte non seulement des conditions d'AMM mais aussi des recommandations françaises du CSHPF. La communication publicitaire est vérifiée par la Commission du contrôle de la publicité.

C Intégration d'un nouveau vaccin dans la politique vaccinale - Rôle du Conseil supérieur d'hygiène publique de France puis actuellement du Haut Conseil de la santé publique

En France, la politique vaccinale s'appuie principalement sur les avis et propositions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), section des maladies transmissibles, dont l'expertise en matière de vaccination repose en grande partie sur le Comité technique des vaccinations (CTV), qui est un groupe de travail permanent du CSHPF. Actuellement, dans le cadre de la nouvelle loi sur la réforme de la santé publique, le CSHPF a fusionné avec le Haut Comité de santé publique pour former le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Le CSHPF-HCSP a pour mission de:

- suivre les évolutions et les perspectives nouvelles en matière de vaccins;
- élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, d'études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées;
- proposer les adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales, ainsi que la mise à jour du calendrier vaccinal.

L'élaboration de la politique vaccinale tient compte:

- des avancées techniques dans le domaine, qui ont été nombreuses ces dernières années, en particulier grâce aux biotechnologies;
- de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France, mais aussi dans les pays étrangers (du fait de la multiplication des déplacements internationaux);
- des recommandations internationales (en particulier de l'OMS);
- de l'évaluation du rapport bénéfice-risque des vaccins;
- de l'organisation du système de soins et de prévention.

Pour effectuer ses missions, le CSHPF-HCSP s'appuie sur une expertise pluridisciplinaire (infectiologie, pédiatrie, immunologie, microbiologie, épidémiologie, santé publique, pharmacologie, pharmaco-épidémiologie, médecine générale, médecine scolaire, médecine du travail, sociologie, droit, représentants des grandes institutions). Le CSHPF travaille en liaison étroite avec les agences, AFSSAPS et Institut de veille sanitaire (InVS) et avec les centres nationaux de référence pour les maladies transmissibles. Son secrétariat technique est assuré par la Direction générale de la santé (DGS). Après étude du dossier, le CSHPF rend un avis recommandant le positionnement du nouveau vaccin dans le schéma vaccinal français: recommandation ou non de ce vaccin, généralisation de la recommandation ou ciblage sur des populations à risque, âge de la vaccination, nombre de doses et périodicité éventuelle et, si nécessaire, demande de mise en place d'un suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination ou d'une vaccinovigilance renforcée en cas d'alerte sur un effet secondaire supposé. Le CSHPF-HCSP peut demander l'aide de l'InVS pour réaliser une modélisation sur différents schémas vaccinaux. Afin que le CSHPF-HCSP puisse instruire les dossiers dans un délai raisonnable, un accord a été conclu avec l'industrie pharmaceutique afin qu'un laboratoire pharmaceutique qui dépose une demande d'AMM pour un vaccin en informe simultanément la Direction générale de la santé. Un représentant permanent de l'AFSSAPS au sein du CTV et du CSHPF-HCSP tient ces instances informées de l'état d'avancement des dossiers d'AMM. Après l'avis du CSHPF-HCSP, le dossier est analysé par la Commission de la transparence.

En 2007, les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France ont été reprises par le Haut Conseil de la santé publique, qui a été créé par fusion du Haut Comité de la santé publique et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Le Haut Conseil de la santé publique est piloté par un collège et comprend quatre commissions spécialisées.

La commission spécialisée n° 1: «Sécurité sanitaire», est chargée de la gestion

des risques dans le domaine des maladies transmissibles, des risques liés aux soins et des risques liés à l'environnement. Les comités techniques permanents qui étaient rattachés à la section «Maladies transmissibles» du Conseil supérieur d'hygiène publique de France sont actuellement en cours de renouvellement mais persisteront et seront rattachés à la commission spécialisée «Sécurité sanitaire» du Haut Conseil de la santé publique. Ces trois comités techniques permanents sont le Comité technique des vaccinations, le Comité technique sur les infections nosocomiales et les infections liées aux soins et le Comité des maladies des voyageurs et des maladies d'importation. Dans cette nouvelle structure, le processus d'élaboration des recommandations vaccinales officielles sera similaire à ce qu'il était, avec la préparation d'avis par le Comité technique des vaccinations qui seront validées au nom du Haut Conseil de la santé publique par la commission spécialisée «Sécurité sanitaire».

D Commission de la transparence

Il s'agit d'une commission spécialisée de la Haute Autorité de santé, composée d'experts médicaux et scientifiques, dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Cette commission donne un avis sur:

- la prise en charge des médicaments par la Sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, en appréciant:
 - le service médical rendu (SMR), qui prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, l'intérêt de santé publique. Le taux de prise en charge du médicament par l'assurance-maladie est fixé par l'UNCAM en fonction du SMR;
 - l'Amélioration du SMR (ASMR) du médicament par comparaison avec les médicaments de la classe pharmacothérapeutique de référence. Le niveau de l'ASMR est attribué selon une échelle qui va de l'absence d'amélioration (niveau V) à un progrès thérapeutique majeur (niveau I). L'ASMR est un des éléments pris en compte par le Comité économique des produits de santé pour la fixation du prix du médicament;
- le conditionnement du médicament;
- le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues.

E Comité économique des produits de santé

C'est une instance interministérielle consultative regroupant les représentants des ministres signataires des arrêtés d'inscription de prix et de taux, ainsi que du ministère de l'Industrie. Il propose aux ministres les prix des vaccins remboursables en ville sur la base de l'avis de la Commission de la transparence. Cette proposition est faite au vu des prix pratiqués pour les médicaments comparables, lorsqu'ils existent sur le marché.

F Procédure de remboursement par l'assurance-maladie

Deux procédures conjointes et complémentaires conduisent au remboursement éventuel d'un vaccin par l'assurance-maladie:

- l'arrêté qui détermine les vaccinations prises en charge par l'assurance-maladie en vertu de l'article L. 321-1 alinéa 7 du Code de la Sécurité sociale, qui dispose que «l'assurance maladie comporte la couverture des frais afférents aux vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la Sécurité sociale et du ministre chargé de la Santé». Cette liste, fixée par l'arrêté du 10 avril 1995, détermine la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance-maladie (par vaccins monovalents ou par vaccins associés) contre certaines affections limitativement énumérées. Cette prise en charge se fait dans le cadre des recommandations formulées par le CSHPF-HCSP sur la base de l'avis du CTV, inscrites dans le calendrier vaccinal. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS);
- l'inscription du vaccin sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en vertu de l'article L. 162-17 du Code de la Sécurité sociale. Après avis de la Commission de la transparence, le vaccin est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par arrêté du ministre chargé de la Sécurité sociale et du ministre chargé de la Santé.

Le prix du vaccin est fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé et l'entreprise qui exploite le médicament ou, à défaut, par arrêté des ministres de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'économie.

L'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux est assortie du prix, du taux de remboursement et des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement du vaccin, qui peuvent être, le cas échéant, plus restrictives que celles de l'AMM.

IV Contrôle de la qualité des vaccins

L'AFSSAPS dispose de laboratoires de contrôle, qui évaluent l'activité biologique par le dossier d'AMM. Pour la plupart des vaccins, les normes de contrôle et de fabrication sont celles de la pharmacopée européenne, qui permettent d'avoir des critères de qualité communs dans l'Union européenne, facilitant ainsi la libre circulation des vaccins en application des directives européennes.

Les contrôles spécifiques pratiqués pour les vaccins concernent l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et la stabilité. Les contrôles d'activité, en fonction du type de vaccins, peuvent être réalisés soit par des données obtenues *in vitro* (teneur en antigène, activité cellulaire indirecte), soit par des dosages *in vivo* chez l'animal (tests de challenge ou essais d'immunogénicité).

Récemment, des méthodes de biologie moléculaire appliquées aux contrôles de qualité et de sécurité virale des vaccins ont été introduites en supplément des contrôles de routine. Les lots de vaccins font l'objet, avant leur commercialisation dans l'Union européenne, d'un contrôle par l'AFSSAPS ou par une autre autorité de santé européenne selon le principe de reconnaissance

mutuelle des contrôles. Ces contrôles aboutissent à la délivrance, par l'autorité de santé retenue, d'un certificat de libération permettant la circulation du lot en Europe. L'AFSSAPS peut aussi procéder aux contrôles de vaccins destinés à d'autres pays ou dans le cadre des programmes des agences des Nations unies.

V Obligations et recommandations vaccinales

Les vaccinations obligatoires en population générale sont peu nombreuses. Il s'agit des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTPolio) et, jusqu'en juillet 2007, la tuberculose (BCG). Les obligations DTPolio sont prévues par les articles L. 3111-1 à L. 3111-3 du Code de la santé publique. L'obligation remonte à 1938 pour la diphtérie, à 1940 pour le tétanos, et à 1964 pour la poliomyélite. Les textes d'application de ces articles prévoient que cette obligation est satisfaite après 3 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'un rappel avant l'âge de 18 mois, pour le DT, et de rappels tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 13 ans pour le vaccin polio. Ces vaccinations doivent avoir été réalisées complètement à 6 ans (scolarisation). Tous les autres rappels ne font l'objet que d'une recommandation. Le BCG était obligatoire, en vertu de l'article L. 3112-1 du Code de la santé publique, depuis 1950, pour les jeunes à l'entrée en collectivité, au plus tard à 6 ans à l'occasion de l'entrée à l'école. En cas de risque accru d'exposition à la tuberculose, il était recommandé dès la naissance. L'obligation vaccinale des enfants par le BCG a été levée en juillet 2007 [5.1 , 5.2]. Ces vaccinations avaient été rendues obligatoires il y a plusieurs décennies, à une époque où l'incidence de ces maladies était importante en France, responsables d'une mortalité et d'une morbidité élevées. Il y avait chaque année plus de 40 000 cas de tuberculose, environ 1 500 cas de diphtérie et 1 000 à 5 000 cas de poliomyélite.

Les autres obligations vaccinales sont limitées:

- les vaccinations obligatoires pour certaines professions: certaines obligations vaccinales ont été mises à jour (loi du 18 janvier 1991, article L. 3111-4 du Code de la santé publique) et concernent certaines catégories de professionnels. Il s'agit des «personnels des établissements de prévention ou de soins qui sont exposés à un risque de contamination lors de leur exercice professionnel», qui doivent être immunisés contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la tuberculose et l'hépatite B. Les étudiants se préparant à ces professions y sont également assujettis;
- la vaccination contre la fièvre jaune en Guyane française, en raison de la situation épidémiologique de ce département d'outre-mer.

Les vaccinations plus récentes, bien que tout aussi importantes en termes de protection individuelle et de santé publique, ne font plus l'objet d'obligations mais de recommandations générales. Cette politique, permettant d'éviter les lourdeurs de l'obligation vaccinale, suit l'évolution de la société. Actuellement, la promotion de la santé est davantage fondée sur la responsabilisation individuelle. Ces recommandations vaccinales nécessitent un renforcement de la communication vis-à-vis des médecins et vis-à-vis du grand public.

Il existe par ailleurs des vaccinations faisant l'objet de recommandations particulières:

- pour certaines professions exposées à des infections précises (leptospirose, rage, hépatite B, hépatite A, grippe);
- pour certaines populations à risque d'exposition : infections invasives à pneumocoque pour des enfants de moins de 2 ans, infections invasives à méningocoque C, personnes atteintes de maladies chroniques et sujets âgés (pneumocoque, grippe), patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B et homosexuels masculins (hépatite A);
- lors de situations particulières (voyages), d'autres vaccins peuvent être prescrits, en fonction du lieu de destination. Des recommandations sanitaires pour les voyageurs sont élaborées par le Comité des maladies d'importation et des maladies liées au voyage, groupe de travail permanent du CSHPF puis du HCSP. Le programme de vaccination à réaliser doit être adapté à l'âge et au statut vaccinal du voyageur, à la situation sanitaire du pays visité, aux conditions et à la durée du séjour. Il peut inclure des vaccins ne figurant pas dans le calendrier vaccinal destiné à la population générale. Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le CSHPF-HCSP, qui sont publiées chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* et qui peuvent être consultées sur le site Internet du ministère de la Santé.

VI Communication sur les recommandations vaccinales

La politique vaccinale devenant de plus en plus complexe, avec notamment la multiplication du nombre de vaccins, cette communication est essentielle et doit être dirigée vers les médecins mais aussi vers le grand public. La diffusion des recommandations vaccinales est formalisée dans le calendrier vaccinal, publié au *Bulletin officiel* par le ministère de la Santé. Ce calendrier est très largement diffusé aux professionnels de santé par l'intermédiaire de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), dans le cadre des campagnes de promotion de la vaccination, en liaison avec les organismes de protection sociale. Il est repris dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, et dans les organes de presse médicale, le bulletin du Conseil national de l'Ordre des médecins, le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques... Le guide des vaccinations participe à l'information du corps médical sur les vaccinations. Le site Internet du ministère de la Santé comporte une rubrique «Vaccination» ainsi qu'une rubrique «Nouveautés», dans lesquelles sont publiés le calendrier vaccinal, le guide des vaccinations, les avis du CTV et du CSHPF-HCSP sur les vaccinations, les conseils pour les voyageurs, les communications du ministère sur les vaccins. Les campagnes de promotion de la vaccination peuvent concerner la vaccination en général, mais aussi être ciblées sur certaines vaccinations (rougeole-oreillons-rubéole, grippe...). Elles sont financées par le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information pour la santé (FNPEIS) de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et réalisées par l'INPES. Elles s'adressent au grand public, soit directement par des messages utilisant les différents médias (presse écrite, télévision...), soit indirectement par des relais (services de promotion de la santé en faveur des élèves de l'Éducation nationale, services de Protection maternelle et infantile des conseils généraux...) et par les médecins qui sont destinataires de documents spécifiques. L'INPES prévoit l'organisation annuelle

d'une Journée nationale de la vaccination.

Retour au début

Remerciements

Les auteurs remercient Isabelle Morer de l'AFSSAPS et Dominique Bessette de la Direction générale de la santé pour leur relecture attentive du manuscrit.

Retour au début

Bibliographie

[5.1] Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. Cité ici

[5.2] Circulaire n° DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents. Cité ici

Source: Direction générale de la santé/Bureau SD5C - Maladies infectieuses et politique vaccinale - Ministère de la Santé et des Solidarités - 8, avenue de Ségur, 75007 Paris.

Arrêté du 10 avril 1995, relatif à la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance-maladie, modifié par l'arrêté du 7 octobre 1998.

Arrêté du 25 septembre 2002, relatif au Comité technique des vaccinations. Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale.

Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. Bull Epidemiol Hebd 5 juillet 2005; 29-30.

Décret n° 67-428 du 22 mai 1967 rendant obligatoire la vaccination contre la fièvre jaune dans le département de Guyane.

Décret n° 97-293 du 27 mars 1997, relatif au CSHPF et modifiant le Code de la santé publique, notamment l'article R. 780-2.

Fuchs F, Janot C. Certification des vaccins en France: de l'évaluation au contrôle. Virologie 1998; 2 (n° spécial): 121-9.

Grassulo V. Cheminement du vaccin: du laboratoire à la prescription. Concours Med 1998; 38 (Suppl): 6.

Guide des vaccinations du ministère de la Santé. Site Internet www.sante.gouv.fr (aller dans «accéder aux dossiers par ordre alphabétique» et cliquer sur la lettre «V», puis choisir «Guide des vaccinations»).

Loi 94-43 du 18 janvier 1994, art. L. 215 du CSP, décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG.

Santé des voyageurs et recommandations sanitaires. Bull Epidemiol Hebd 14 juin

2005; 24-25.

Chapitre 6 Développement et Approvisionnement des Vaccins: un Point de vue de L'industrie

Benoît Soubeyrand

Emmanuèle Gerdil

Points essentiels

Seul un nombre limité d'industriels du vaccin est en mesure de pouvoir répondre à la fois à la forte demande présente et future, aux processus complexes de recherche, de développement, de production et de distribution des vaccins dans le monde entier. La description des spécificités clés ou des difficultés propres à l'industrie du vaccin montre qu'elles sont, en dernière analyse, liées à la complexité de la maîtrise du vivant.

L'industrie actuelle du vaccin est une industrie jeune et de petite taille: le marché du vaccin représente environ 1,6% du marché pharmaceutique mondial. Les vaccins «faciles» ont déjà été mis au point et, paradoxalement, les nouveaux candidats, fruits d'un développement rationnel et *a priori* dépourvus des inconvénients des anciens vaccins, ont en fait une probabilité de succès beaucoup plus faible que leurs aînés. En raison de la nature biologique du matériel initial, du procédé de production et des tests de contrôle des lots produits, un vaccin n'est pas tant caractérisé par sa composition chimique que par son procédé de fabrication, qui exige ainsi une parfaite maîtrise. La preuve de cette maîtrise repose sur les multiples contrôles tout au long de la fabrication. Elle garantit que les caractéristiques des lots industriels de vaccins ne diffèrent pas de celles des lots testés aux cours des essais cliniques. L'amélioration constante de l'outil de production est indispensable et sous la pression des autorités de santé, l'industrie du vaccin doit sans cesse renforcer ses procédés de développement et de production afin de respecter de nouvelles réglementations. Ces particularités font de l'industrie du vaccin un secteur beaucoup plus industriel que la pharmacie classique.

Le développement clinique du vaccin, conduit en partenariat avec les cliniciens, a pour objectif de documenter l'immunogénicité, la tolérance, l'efficacité et de déterminer un corrélat biologique d'efficacité du vaccin. Il demande désormais des investissements financiers et humains importants. Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'utilisation du vaccin est fortement conditionnée par les recommandations émises par les autorités de santé et son inscription dans les calendriers vaccinaux nationaux. La mise en place d'un programme de vaccination demande des études complémentaires pour en évaluer les conséquences et permettre son «pilotage».

L'approvisionnement adapté aux besoins reste, même pour les pays développés, une gageure et requiert souvent une concertation entre les autorités de santé et l'industrie.

L'activité industrielle liée au vaccin est passionnante et exigeante: elle vise la maîtrise toujours plus poussée de la variabilité du vivant. Concertation voire partenariat entre industriels, autorités de santé, organisations non gouvernementales et le public sont indispensables pour améliorer l'accès du

plus grand nombre aux vaccins actuels comme aux vaccins futurs.

La vaccination, intervention de santé d'une efficacité inégalée, souvent supérieure à 95%, a permis de réduire de façon spectaculaire la morbi-mortalité liée aux maladies infectieuses [6.1 , 6.2]. Plus de 6 milliards de doses de vaccins sont distribuées chaque année dans le monde et le taux de vaccination d'une population est aujourd'hui considéré comme un indicateur de développement durable [6.3]. Avec plus de 400 projets de recherche en cours, l'industrie du vaccin continue à améliorer les vaccins existants et à mettre au point de nouveaux antigènes vaccinaux [6.4]. En dehors du succès évident de l'approche préventive vaccinale, trois raisons essentielles expliquent cette effervescence : la part encore prépondérante des maladies infectieuses dans la mortalité et la morbidité mondiales, jointe à une résistance croissante des bactéries aux antibiotiques [6.5] (fig. 6.1), la démographie mondiale (augmentation globale de la population, vieillissement de la population des pays développés et migration des populations), le progrès technologique dans le domaine des sciences biomédicales et dans notre compréhension des mécanismes immunitaires qui permettent l'exploration de nouvelles approches vaccinales (vaccins «recombinants», vaccin ADN, génétique inverse, prime-boost strategy...) et des moyens d'administration originaux [6.6 , 6.7].

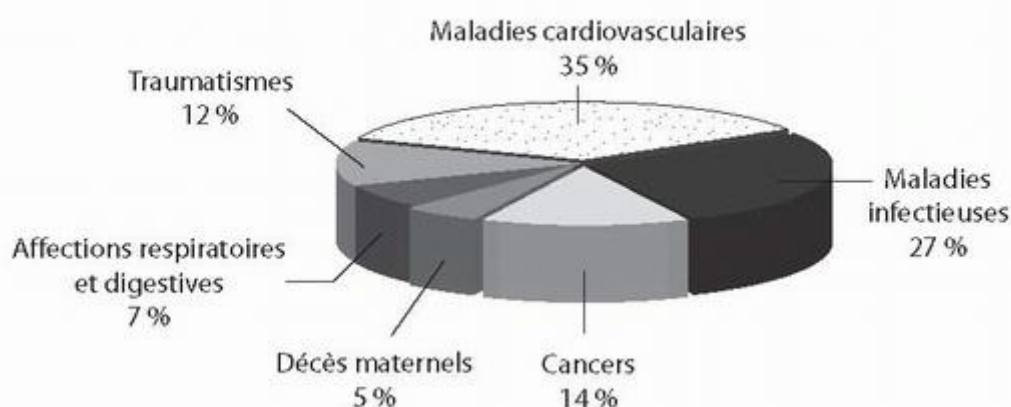


Figure 6.1 Principales causes de décès. Nombre de décès toutes causes: 53,9 millions dans le monde en 1999. Comme certains décès par cancers ou maladies cardiovasculaires ou digestives peuvent avoir en fait pour origine une maladie infectieuse, la proportion de décès effectivement imputable aux maladies infectieuses est encore plus élevée (source: OMS, 1999)

Seul un nombre limité d'industriels du vaccin est en mesure de pouvoir répondre à cette forte demande présente et future et de mettre en œuvre les processus complexes de recherche, de développement, de production et de distribution des vaccins dans le monde entier. Sans entrer dans le détail de chacune de ces étapes, les spécificités clés ou les difficultés propres à l'industrie du vaccin liées, en dernière analyse, à la complexité de la maîtrise du vivant, sont discutées dans ce chapitre.

I Contexte

A Vaccin

Bien que les vaccins tendent à être considérés comme des médicaments «comme les autres», certaines de leurs caractéristiques les différencient radicalement des médicaments classiques:

- un vaccin n'est pas, sauf à de très rares exceptions, défini chimiquement en raison de la nature biologique du matériel initial, des procédés de production et des tests de contrôle des lots produits [6.8 , 6.9]. Les vaccins nécessitent en effet pour leur production des cultures de cellules et de micro-organismes, systèmes variables par essence. Ils sont eux-mêmes parfois des micro-organismes vivants. Cette variabilité, jointe aux difficultés de purification de l'antigène, explique une composition finale complexe d'un point de vue moléculaire et des relations entre caractéristiques physicochimiques, immunogénicité et efficacité imparfaitement comprises. Contrairement aux médicaments classiques, les analyses physicochimiques présentent donc un intérêt limité pour leur caractérisation et elles doivent toujours être complétées par une caractérisation biologique, qui fait appel à des tests biologiques sur cellule ou sur animal [6.10]. L'expérience montre que, contrairement aux médicaments, les problèmes importants survenant avec les vaccins ou d'autres produits biologiques sont généralement en relation avec tel ou tel procédé de production. La démonstration de la reproductibilité de la production revêt ainsi une importance capitale. Elle repose sur la standardisation du procédé de fabrication et des contrôles réalisés à chaque étape de fabrication et sur le produit fini. Elle garantit que les lots successivement produits ne diffèrent pas de ceux dont la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité avaient été précédemment démontrées au cours des essais cliniques de préenregistrement. Cette maîtrise est évaluée lors de la procédure d'enregistrement et de la libération des lots de production. Le concept de «médicament générique» en tant que tel ne s'applique donc pas aux vaccins car ceux-ci sont avant tout caractérisés par leur procédé de fabrication, propre à chaque producteur, et non par des propriétés physicochimiques universelles;
- les vaccinés ne sont pas des patients: ils ne souffrent pas. Il est banal, mais essentiel de souligner que les vaccins sont administrés, contrairement aux médicaments classiques, à des personnes en bonne santé, expliquant une demande spontanée pour la vaccination quasi nulle en absence d'une forte perception des risques de la maladie [6.11]. De plus, le bénéfice de la vaccination est incertain et différé: le vacciné peut ne jamais être exposé à l'agent pathogène ni même développer de complications en cas d'infection. D'un autre côté, la perception d'un risque potentiel associé au geste vaccinal est tangible et immédiat. Pour ces raisons, l'information large et l'éducation du public comme des professionnels de santé sont indispensables à une action de prévention par la vaccination et, de plus, une efficacité et une innocuité pratiquement totales du vaccin sont escomptées. Les comportements vis-à-vis de la vaccination sont donc soumis à des ressorts psychologiques qui, s'ils semblent compris et même modélisés, rendent les prévisions en matière d'approvisionnement aléatoires [6.12 , 6.13];

- vaccin et vaccination doivent être différenciés. Un vaccin est un produit réglementé qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication donnée, accordée sur des données pharmaceutiques, précliniques et cliniques. La vaccination est avant tout l'acte individuel de prévention qui consiste à s'immuniser spécifiquement contre une maladie infectieuse grâce à un vaccin. Pratiquée à large échelle, dans le cadre d'un programme, la vaccination devient un outil de prévention au niveau d'une population susceptible de faire émerger de nouvelles propriétés du vaccin, fait tout à fait inhabituel avec un médicament classique. L'écosystème des micro-organismes et l'épidémiologie des maladies infectieuses peuvent être modifiés entraînant, par exemple, la protection indirecte des individus non immunisés ou la modification de la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques [6.14 , 6.15]. À l'extrême, la vaccination peut permettre l'élimination ou l'éradication de l'agent pathogène, ce qui réduit, voire fait disparaître la demande pour le vaccin, ce qui n'est pas, bien sûr, sans conséquence pour l'industriel.

B Industrie du vaccin

L'industrie du vaccin est jeune. Elle est issue du regroupement des instituts d'intérêt public, dont la mission principale au début du xx^e siècle était de répondre aux besoins nationaux de base en sérums et vaccins pour la prévention ou le traitement de la variole, de la diphtérie, de la tuberculose, du tétanos, de la coqueluche puis de la poliomyélite. Avec le développement de nouveaux vaccins et des outils de biotechnologie demandant des besoins accrus en investissements lourds, indispensables pour satisfaire la demande mondiale tant en quantité qu'en qualité, les producteurs locaux ont disparu par fusion ou par acquisition. La production actuelle est concentrée sur 5 acteurs clés, qui représentent plus de 80% du marché mondial des vaccins: Sanofi Pasteur, du groupe Sanofi Aventis, Merck Vaccine Division, du groupe Merck and Co. Inc., leur coentreprise européenne, Sanofi Pasteur MSD, Glaxo SmithKline et Wyeth. Les 20% restants sont assurés par des entités moins importantes, issues de la fusion de plus petites compagnies, comme Chiron Vaccines, Baxter Vaccines, Berna Biotech ou des producteurs à vocation quasi exclusivement nationale (Japon, Corée, Nouvelle-Zélande, Australie...). L'industrie du vaccin est de taille réduite: le marché du vaccin représente environ 1,6% du marché pharmaceutique mondial. En France, 30 millions de doses de vaccins sont distribuées chaque année, réparties sur une trentaine de spécialités différentes, pour un chiffre d'affaires de 267 millions d'euros (2003), soit moins de 2% du chiffre d'affaires réalisé par l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Dans l'avenir, l'Inde, l'Indonésie, le Brésil vont devenir rapidement des producteurs significatifs pour les gros marchés publics des pays en développement.

C Environnement sociétal du vaccin

L'accès à la vaccination est considéré comme un droit fondamental. Pour des raisons historiques et parce qu'ils sont potentiellement destinés à chaque être humain quel que soit son niveau de vie, les vaccins sont davantage considérés

comme des biens publics et des matières premières de faible valeur que comme des produits manufacturés de l'industrie pharmaceutique. Du fait de l'accroissement nécessaire des investissements en recherche, développement industriel, production, assurance qualité pour se conformer à la réglementation, les difficultés sont devenues majeures tant pour les vaccins existants que pour les nouveaux. Se pose la question de l'équité d'accès aux vaccins, pour laquelle une des réponses possibles est la pratique d'une politique de prix différenciée entre les pays en développement et les pays industrialisés [6.16].

Dans les pays développés, en raison de la quasi-disparition des maladies évitables par vaccination, associée à l'augmentation de l'accès à l'information et à la liberté individuelle, de plus en plus nombreux sont ceux qui revendiquent le droit à décider pour eux-mêmes ou pour les membres de leur famille du bien-fondé de telle ou telle vaccination, ce qui a comme corollaire l'application de plus en plus fréquente par les autorités de santé du principe de précaution. Les conséquences de ces nouvelles attitudes, illustrées par l'histoire récente de la vaccination contre l'hépatite B en France, sont multiples: juridiques, médiatiques et de santé publique, avec l'effondrement de la couverture vaccinale chez les adolescents [6.17 , 6.18 , 6.19]. Dans ces pays, la peur du vaccin tend ainsi à supplanter peu à peu la peur de la maladie [6.20 , 6.21].

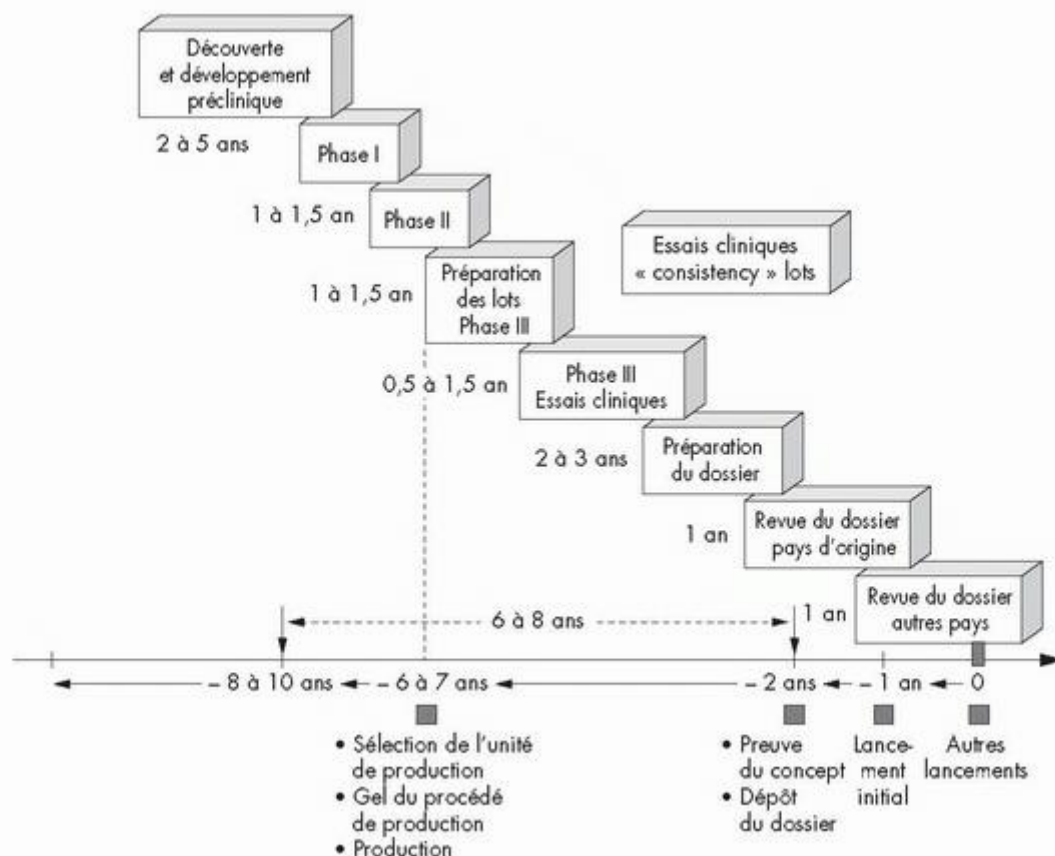


Figure 6.2 Stades de développement d'un vaccin (d'après Greco [6.22])

II Processus de recherche et développement

Bien que les différentes étapes de recherche et développement d'un vaccin

puissent apparaître comme très similaires à celles du développement d'un médicament classique, elles sont en fait très spécifiques et ont de plus beaucoup changé durant ces dernières années (fig. 6.2).

A Recherche: les vaccins «faciles» ont déjà été mis au point

Naguère, la probabilité de succès du développement d'un vaccin était élevée, comprise entre 10 et 100%, contre 1/10 000 pour une molécule chimique de l'industrie du médicament [6.22]. Les derniers vaccins en date, qui ont assuré la croissance de l'industrie du vaccin sur les 20 dernières années, sont en fait le fruit d'approches empiriques et de technologies relativement anciennes: vaccins contre l'hépatite B plasmatique puis recombinant, contre l'*Haemophilus influenzae* type b, vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque conjugués, contre la varicelle. Les quelque 400 projets de recherche en cours sont conduits avec une approche rationnelle grâce aux outils issus des biotechnologies et à une meilleure connaissance de l'immunologie [6.7]. Paradoxalement, ces candidats «rationnels», théoriquement dépourvus des inconvénients des vaccins actuels, ont une probabilité de succès beaucoup plus faible d'accéder au marché que leurs prédécesseurs, pour au moins deux raisons. La première tient à la capacité d'anticiper de possibles effets indésirables d'ordre immunologique et à les redouter *a priori*, ce qui retarde les évaluations chez l'homme et freine considérablement le développement de nouveaux antigènes ou de nouveaux adjuvants. La seconde est liée aux difficultés à établir la preuve du concept et un corrélat biologique d'efficacité, qui ne sont souvent obtenus qu'en toute fin de développement clinique, à l'issue d'une large étude d'efficacité. Cette situation rend les projets et les investissements risqués: aujourd'hui, on estime que sur 9 vaccins en développement avancé, 2 seulement seront commercialisés [6.23].

B Formulation et développement pharmaceutique

Le vaccin, sous sa forme finale, est un milieu complexe qui contient un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence est conditionnée par les modes de production (tab. 6.1). La formulation du vaccin vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un produit sûr, efficace, stable, et pouvant être produit à l'échelle industrielle. Les vaccins, produits biologiques, sont moins stables que les médicaments chimiques: leur potentiel immunogène (*potency*) est sensible aux conditions et aux variations de l'environnement. Il tend à diminuer au fil du temps. En raison des contraintes de manutention, de transport et de stockage indispensables pour leur production et leur distribution, la formulation la plus stable possible est un objectif clé. Les données de stabilité en fonction du temps, colligées tout au long du développement sous différentes contraintes de température, d'humidité, de lumière, d'agitation, de contact avec les surfaces des conditionnements (flacons et seringues en verre, le plus souvent) définissent la durée de conservation et les conditions de stockage du vaccin une fois mis sur le marché. Les données de stabilité constituent une partie essentielle de la documentation pharmaceutique du dossier d'enregistrement [6.24]. En lien

avec les préoccupations toujours croissantes d'amélioration de sécurité d'utilisation et de tolérance, les nouveaux vaccins, comme les anciens, doivent être formulés en conformité aux nouvelles normes réglementaires.

Les améliorations et changements récents ou en cours les plus significatifs concernent:

- l'élimination, chaque fois que cela est possible, du matériel d'origine bovine, utilisé notamment comme facteur de croissance dans le milieu de culture d'un grand nombre de vaccins [6.25];
- le remplacement de l'albumine humaine, utilisée comme stabilisant, par de l'albumine recombinante;
- le retrait des sels de mercure utilisés comme conservateurs, à la demande en 2000 de l'Académie de pédiatrie américaine, à l'origine d'une désorganisation temporaire mais majeure de l'approvisionnement des vaccins contre l'hépatite B dans certains pays [6.26].

Malgré l'absence de preuve, des questions émergent maintenant concernant les adjuvants à base d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium, indispensables à l'immunogénicité des vaccins protéiques et utilisés depuis bientôt un siècle. Les industriels travaillent à la mise au point de nouveaux adjuvants, pas tant d'ailleurs pour remplacer l'hydroxyde d'aluminium, que pour renforcer la faible immunogénicité des nouveaux antigènes [6.26 , 6.27].

Parmi d'autres spécificités, l'industrie du vaccin utilise un grand nombre d'animaux (rongeurs, lapins et singes) pour les contrôles d'activité et de toxicité des lots de production. Malgré d'intenses efforts pour travailler sur système cellulaire *in vitro*, les tests pratiqués pour la seule libération des lots peuvent représenter jusqu'à 15% des tests réalisés sur animaux par l'ensemble de la recherche biomédicale [6.28]. La variation inhérente aux systèmes animaux jointe à la pression grandissante des groupes de protection des animaux pourrait avoir un impact significatif à terme sur le développement et la production des vaccins [6.29].

Plus le nombre de vaccins disponibles augmente, plus leur combinaison s'avère nécessaire. En réduisant le nombre d'injections, les combinaisons permettent la réalisation pratique des calendriers vaccinaux et la protection des enfants avant leur exposition au risque. Les combinaisons ne sont jamais de simples mélanges de vaccins préexistants. Leur mise au point implique que les différents constituants en termes de qualité et de quantité soient compatibles d'un point de vue physicochimique et biologique. La formulation galénique finale doit être stable, aussi immunogène et bien tolérée que les formulations séparées. Une combinaison vaccinale nécessite donc un développement pharmaceutique à part entière [6.30 , 6.31].

Tableau 6.1 La composition des vaccins est variable et complexe

Antigène	Vivant atténué (souche) ou inactivé Organisme entier ou antigènes définis Monovalent ou multivalent (un ou plusieurs sérotypes)
-----------------	---

	Simple versus combiné (une ou plusieurs maladies) Conjugué ou non conjugué (polyosides)
Résidu (milieu de culture) Synthétique: vaccins bactériens Cellulaire: vaccins viraux	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné Cellules diploïdes humaines: MRC5, WI38 Cellules en lignée continue: Vero, CHO Levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides: néomycine, kanamycine, streptomycine Polymyxine B
Conservateur	Thiomersal (exceptionnel) Phénoxyéthanol Formaldéhyde/formol Phénol
Adjuvant/Adsorbant	Hydroxyde ou phosphate d'aluminium
Excipient/Stabilisant	Albumine Acides aminés Dextran Gélatine Lactose Rouge de phénol (indicateur de pH) Saccharose Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium Phosphate disodique ou monosodique
Solvant	Sérum physiologique, eau ppi

C Développement clinique

Le passage de l'évaluation préclinique, chez l'animal, à l'évaluation clinique, chez l'homme, est une étape clé dans le développement d'un vaccin, qui ne peut se faire qu'en collaboration entre cliniciens et industriels. Les vaccins sont évalués dans une séquence d'essais conduits chez l'homme dont les résultats de plus en plus précis fournissent les données indispensables à l'enregistrement. L'objectif du développement clinique est de documenter l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité du candidat vaccin et de démontrer la reproductibilité clinique de lots de production consécutifs.

Depuis quelques années, les exigences réglementaires de qualité de la documentation de l'efficacité et de la tolérance conduisent à une augmentation régulière de la taille et de la durée des essais [6.32 , 6.33]. Pour tout nouveau vaccin, la preuve du concept, c'est-à-dire la démonstration de la capacité du vaccin à induire une protection clinique, est apportée par les

résultats d'une étude d'efficacité (phase 3), l'étude «pivot», randomisée et contrôlée contre placebo. Le nombre de sujets nécessaires est passé de quelques centaines il y a une vingtaine d'années à 20 000 dans les années 1995. En 2005, la preuve du concept d'un vaccin contre le zona développé par Merck and Co. Inc. aura été apportée par les résultats d'une étude d'efficacité contrôlée contre placebo portant sur plus de 38 000 sujets suivis pendant plus de 4 ans [6.34]. Mais c'est surtout la nécessité de détecter des effets indésirables très rares potentiellement graves qui est responsable d'une augmentation considérable des effectifs. Suite au retrait du marché américain du vaccin contre le rotavirus de Wyeth pour invagination intestinale aiguë, la documentation de la tolérance digestive des nouveaux vaccins contre le rotavirus demande des études de très grande ampleur: Merck and Co. Inc. a conduit une étude de tolérance de son vaccin contre le rotavirus chez 70 000 enfants, soit la plus grande étude jamais réalisée par l'industrie. Le coût de cette seule étude aura été de 150 millions de dollars [6.32].

L'évaluation de l'immunogénicité du vaccin vise à identifier, outre son pouvoir immunogène chez l'homme, un marqueur ou corrélat biologique d'efficacité, habituellement des anticorps spécifiques, dont un titre donné est corrélé à la protection clinique. Pour un nouveau vaccin, la nature du corrélat n'est pas toujours bien déterminée et l'appréciation de l'efficacité d'un vaccin en termes de réponse immunitaire reste délicate [6.35 , 6.36 , 6.37]. Disposer d'un marqueur biologique d'efficacité est néanmoins essentiel. Il permet de poursuivre, par des études d'immunogénicité, l'évaluation de l'«efficacité» du vaccin dans des conditions différentes de celles de l'étude d'efficacité: populations différentes (pour l'âge, l'ethnie, le statut immunitaire...), utilisation en association à d'autres vaccins, en combinaison avec d'autres antigènes, comparaison de vaccins issus de différentes productions, d'un même producteur ou de producteurs différents, etc. Il n'est habituellement pas possible de conduire de nouvelles études d'efficacité pour chacune de ces circonstances pour des raisons éthiques, le groupe contrôle étant non vacciné, et pratiques, à cause de la longue durée (plusieurs années) et des effectifs élevés (plusieurs milliers) demandés par de telles études. Enfin, l'utilisation du vaccin dans la population entraîne habituellement une raréfaction de l'infection telle que des études d'efficacité ne peuvent rapidement plus être effectuées.

Par comparaison, les études d'immunogénicité nécessitent des effectifs réduits (quelques centaines), sont réalisables quelle que soit l'incidence de l'infection, dans des délais (quelques mois) et pour des coûts raisonnables. Un corrélat biologique d'efficacité permet également d'établir des conduites à tenir individuelles extrêmement utiles en pratique quotidienne, grâce à l'évaluation de la protection par titrage des anticorps sériques spécifiques (anti-HBs, antipolio, antitétanique, etc.).

L'évaluation clinique des combinaisons vaccinales revêt également des aspects particuliers. Une combinaison vaccinale n'est retenue que si son administration confère pour chaque valence une immunogénicité et une tolérance équivalentes à celles des vaccins administrés séparément. Elle requiert les mêmes exigences que celles qui sont nécessaires au développement de

chaque valence alors que pour les associations médicamenteuses, une simple étude de bioéquivalence est généralement demandée.

Dix ans de développement clinique sont considérés comme un minimum, en prenant pour hypothèse une bonne compréhension des mécanismes immunitaires de protection (*fig. 6.2*). Dans le cas contraire, cela peut être évidemment beaucoup plus long, comme par exemple pour les vaccins contre le VIH, le VHC, le paludisme... L'industriel concepteur d'un vaccin est également tributaire des stratégies vaccinales nationales pour l'élaboration d'un protocole clinique: le calendrier vaccinal, variable d'un pays à l'autre, nécessite des études spécifiques d'adaptation des schémas d'administration et d'évaluation d'administrations concomitantes de différents vaccins, ce qui augmente d'autant la complexité du développement.

Un autre objectif clé, propre au développement des vaccins, est la démonstration de la reproductibilité des résultats cliniques de trois lots de production consécutifs obligeant au développement en parallèle de l'outil industriel et de la documentation clinique (*voir infra*). Cette particularité représente un risque élevé pour les industriels, amenés à effectuer des investissements importants dans le développement de l'outil de production longtemps avant de savoir si le vaccin sera réellement un «produit».

L'impact de ces nouvelles exigences sur les délais de mise sur le marché du vaccin et sur son coût est aisément imaginable. S'il y a quelques années le développement clinique des vaccins restait peu onéreux, comparativement à celui des médicaments classiques, il s'évalue désormais en millions d'euros et les essais ne peuvent parfois n'être conduits qu'en partenariat avec des institutions publiques [6.38].

En 2004, l'investissement pour le développement d'un vaccin, n'incluant pas les coûts (significatifs) du processus administratif d'enregistrement et de la surveillance postenregistrement, était compris entre 300 et 800 millions de dollars (250 à 600 millions d'euros), dont 10% alloués à la recherche, 20% aux phases initiales de développement et 70% au développement clinique et industriel [6.39]. Cet investissement correspond aux deux tiers du coût de développement d'un médicament alors que le marché des vaccins est beaucoup plus réduit car, contrairement à la majorité des médicaments, leur utilisation est ponctuelle [6.22 , 6.23].

III Production industrielle

Un grand nombre de questions liées à la recherche et au développement des vaccins s'appliquent également à la production industrielle. S'ajoutent les difficultés inhérentes au changement d'échelle avec les passages successifs de la paillasse à la phase pilote puis à l'étape industrielle (*fig. 6.3*), tout en conservant la reproductibilité du procédé, ce qui pose des défis techniques incluant validation, contrôles et assurance qualité. Les vaccins n'étant pas des produits chimiquement définis, la constance de leur efficacité et de leur innocuité repose sur la validation des procédés de fabrication et sur les contrôles de qualité portant sur les matières premières, les intermédiaires de production et le produit fini (*tab. 6.2*). Le niveau d'exigence en termes de

documentation et de reproductibilité des opérations, de traçabilité des matières premières, d'hygiène et de propreté microbiologique, de qualification du matériel et de formation du personnel n'a cessé de croître depuis la publication des premières Good Manufacturing Practices (GMP) par la FDA en 1977 et des «Bonnes Pratiques de fabrication» (BPF) européennes en 1989.

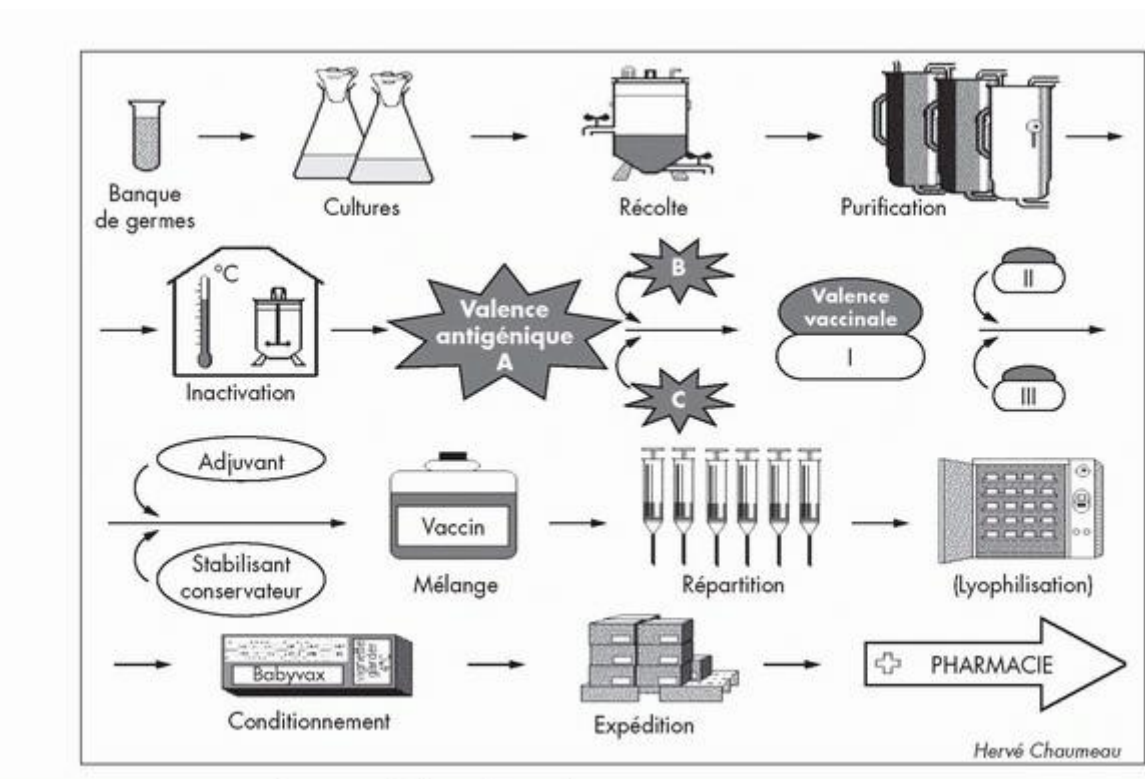


Figure 6.3 Principales étapes de la production d'un vaccin

Tableau 6.2 Exemples de contrôles effectués sur le produit fini

Identité	Vérification de la nature de l'antigène
Stérilité/pureté	Contrôle de l'efficacité de la purification et de l'absence de contamination microbienne
Inactivation	Inoculation à l'animal
Innocuité	En routine: tous les vaccins (absence de toxicité chez l'animal) Spécifique: neurotoxicité du VPO chez le singe
Immunogénicité/activité Détermination de la dose protectrice	VVA: détermination de la DICC50 Vaccins inactivés: modèle animal Challenge, test anticorps neutralisants Titration de l'antigène
Stabilité	Vérification des caractéristiques critiques du vaccin en fonction du temps et de la

VVO: vaccin poliomyélitique oral; VVA: vaccin vivant atténué; DICC50: dose infectieuse en culture de cellules sensibles.

La validation du procédé de fabrication est définie comme étant «la collection et l'évaluation des données, du procédé de développement jusqu'à la phase de production comprise, qui assurent que le procédé de fabrication - incluant équipement, bâtiments, personnels et matériels - est en mesure d'obtenir les résultats attendus de façon continue et reproductible. La validation apporte les preuves que le système fait effectivement ce qu'il est censé faire...» [6.10 , 6.37 , 6.40].

Les spécifications définies au cours de la validation du procédé garantissent ainsi, dans toute la mesure du possible, qu'un vaccin donné, issu de la production en routine, sera aussi sûr et efficace quand il sera administré à la population cible que les lots utilisés lors des études cliniques [6.10]. Au final, soit un lot donné de vaccin satisfait aux contrôles et aux caractéristiques du procédé employé, il est alors «libéré», c'est-à-dire commercialisé, soit il n'y satisfait pas, il est alors «rejeté» et détruit. Les contrôles représentent une activité quantitativement et qualitativement très importante de la production d'un vaccin: la totalité de la production du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué dure 10 mois mais 90% de ce temps est alloué aux 21 opérations de contrôle, contre 10% pour la fabrication proprement dite; une combinaison vaccinale demande aisément une centaine d'opérations de contrôle. Les vaccins vivants atténués présentent l'avantage d'un bon rendement de production mais exigent des contrôles stricts pour s'assurer de l'absence de contaminants, notamment viraux, et de retour à la virulence. Très sensibles à la chaleur, ils doivent souvent être lyophilisés. Les vaccins inactivés, en revanche, ont comparativement un rendement médiocre car ils demandent des étapes de purification poussées et de plus grandes quantités d'antigènes pour être immunogènes. L'inactivation est l'étape critique. Elle fait l'objet de validations et de contrôles particulièrement poussés car l'antigène soumis à inactivation est hautement virulent. Une fois la production industrialisée, les adaptations régulières font partie intégrante du processus de fabrication et de toute la chaîne de production: personne ne peut imaginer que l'anatoxine diphtérique mise au point par G. Ramon dans les années 1920 puisse être produite à l'identique près de 100 ans plus tard ! Or, toute nouvelle adaptation impose une nouvelle validation.

Les combinaisons vaccinales comportent un risque supplémentaire de perte sèche de production directement proportionnel au nombre d'antigènes constitutifs de la combinaison. Par exemple, la probabilité d'avoir à répéter le test de *potency* est de 5% pour un vaccin ne contenant qu'un antigène mais de 40% pour un vaccin contenant 10 antigènes [6.41].

Ces particularités font de la production des vaccins un secteur beaucoup plus

industriels que la pharmacie classique: il est habituel que la moitié des effectifs d'une entreprise de vaccins soit employée dans la partie industrielle. À côté des compétences nécessaires à la production proprement dite, l'activité de plus d'un employé sur deux est dédiée aux contrôles de qualité. Qualité et conformité des procédés de fabrication sont assurées à la fois de «l'intérieur», par le suivi rigoureux et documenté des procédures de Bonnes Pratiques de fabrication (BPF), et de «l'extérieur», par des inspections régulières des autorités de santé qui peuvent se conclure, comme pour tout médicament, par des sanctions, allant de la «simple remarque» à la fermeture temporaire du site de production [6.42 , 6.43].

Le facteur temps pour la production des vaccins est également un paramètre crucial, à la fois sur le court et le long terme. Sur le court terme, à l'exception du vaccin grippal, 9 à 22 mois s'écoulent entre le moment où le vaccin est disponible sous forme de vrac et sa distribution, compte tenu des opérations de fabrication et de libérations réglementaires des lots. En pratique, cela signifie qu'une épidémie, des prévisions erronées, une production mal planifiée, un lot de vaccin rejeté, un changement de recommandations par les autorités de santé, des délais dans la libération des lots se traduisent quasi automatiquement par des délais de disponibilité qui se comptent en mois voire en années. Sur le long terme, la mise en place de nouveaux équipements ou d'outils de production est souvent un exercice long et difficile, qui peut prendre entre 2 ans pour une nouvelle chaîne de mise sous forme pharmaceutique à plus de 7 ans pour l'implantation d'un nouveau bâtiment de production... si tout se passe comme prévu [6.44].

IV AMM et recommandations, l'exemple de la France

L'AMM sanctionne le développement réussi d'un vaccin. Elle repose sur une documentation réglementée: le dossier d'enregistrement. Pour les pays de l'Union européenne (UE), l'AMM des nouveaux vaccins est désormais obtenue grâce à des procédures européennes communes, soit par reconnaissance mutuelle entre les différents États membres, soit par procédure centralisée. Depuis quelques années, l'AMM est régulièrement assortie d'une demande de suivi actif de tolérance de cohortes de vaccinés, dont les effectifs peuvent être très élevés sur des périodes de plusieurs années. La vaccination, c'est-à-dire les modalités pratiques d'utilisation du vaccin au sein d'une population, dépend, pour un pays comme la France, d'étapes administratives additionnelles. Outre les étapes classiques également suivies par tous les médicaments (examen par la Commission de la transparence pour l'obtention de l'avis sur l'admission au remboursement, négociation avec le Comité économique des produits de santé pour l'obtention du prix, publication au *Journal officiel* de l'arrêté d'inscription), le vaccin doit franchir une étape supplémentaire: celle du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), avec en son sein le Comité technique des vaccinations (CTV) pour l'élaboration d'une recommandation et son inscription au calendrier vaccinal. Le CTV est un groupe de travail permanent de la section des maladies transmissibles du CSHPF, qui rassemble des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, économie de la santé). Il élabore le calendrier vaccinal, prenant en compte l'évolution de l'épidémiologie des maladies,

l'actualisation des connaissances sur l'efficacité des vaccins, les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, les recommandations émises dans d'autres pays et la mise sur le marché de nouveaux vaccins [6.45].

Les avis (les recommandations) du CTV et du CSHPF déterminent le cadre des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la Sécurité sociale et de la Santé. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Cet avis circonscrit non seulement le champ du remboursement mais également celui de la communication: l'industriel est tenu de ne communiquer que dans le strict cadre des recommandations, quelles que soient par ailleurs les indications du vaccin. La teneur de l'avis final, souvent difficile à anticiper, a toujours un impact très important sur la diffusion d'un nouveau vaccin. Le vaccin, s'il est considéré comme l'outil indispensable d'un programme national de prévention, peut faire l'objet d'une utilisation massive, comme c'est le cas pour le vaccin grippal, dont 10 millions de doses sont distribuées chaque année en France.

A contrario, un avis restrictif est d'autant plus pénalisant pour l'industriel que le vaccin est perçu, indépendamment de son nonremboursement, par le corps médical et le public comme inutile, même pour une prévention à titre purement individuel. Le vaccin entre, de fait, dans le cadre d'une vaccination extrêmement limitée, typiquement de l'ordre de 100 000 doses utilisées par an.

Enfin, l'obtention du remboursement et la détermination du prix d'un nouveau vaccin sont conditionnées par la mise en place d'études du rapport bénéfice/risque en termes de santé publique, dont le financement est assuré par l'industriel [6.46].

V Approvisionnement, distribution et suivi post-AMM

Une fois un vaccin mis au point, développé, produit, enregistré, l'industriel doit le mettre sur le marché, le distribuer et travailler avec les autorités réglementaires afin de continuer à assurer sa sécurité d'emploi, son pouvoir immunogène et la reproductibilité de ses caractéristiques.

Les procédures de libération des lots sont régulièrement évaluées et les sites de production font l'objet d'inspections régulières pendant toute la durée de l'AMM. Toute modification dans la production doit être effectuée dans le cadre des «procédures opératoires standard» et sa documentation validée, signifiée officiellement aux autorités de santé. Tout changement significatif doit faire l'objet d'une autorisation préalable par les autorités de santé et peut conduire à une modification d'AMM.

Le marché des vaccins n'est pas un marché unique, mais plutôt une mosaïque de marchés différents, chacun avec ses spécificités sociales, épidémiologiques, économiques, réglementaires, conduisant à des calendriers de vaccinations différents, à des couvertures vaccinales différentes et des besoins logistiques différents. Ainsi, délivrer des vaccins signifie être capable de distribuer le produit adéquat, sous une présentation appropriée, tout en garantissant le respect de

la chaîne du froid - une autre caractéristique du vaccin -, en quantité adaptée, en conformité avec la réglementation locale, avec un prix, etc.

Pour toutes ces raisons, il apparaît évident que des prévisions et un planning de production idéalement adaptés à une demande mondiale toujours croissante sont pratiquement inaccessibles. Même pour les seuls pays développés, l'approvisionnement adapté aux besoins reste un défi et requiert souvent une concertation entre les autorités de santé et l'industrie [6.39 , 6.47].

Lorsqu'un programme de vaccination est mis en place, des études complémentaires sont souvent requises pour en évaluer les conséquences et en permettre le «pilotage». De telles études, souvent observationnelles, conduites en partenariat entre l'industrie et le secteur public, diffèrent fondamentalement des essais contrôlés de préenregistrement. Bien que sujettes à de nombreux biais, elles constituent une part essentielle du processus continu d'évaluation du vaccin. Elles sont entreprises pour documenter l'efficacité du vaccin «sur le terrain» (*effectiveness*) et ses effets indésirables rares et potentiellement graves. Le terme «efficacité sur le terrain» souligne la différence entre les conditions d'obtention des données au cours des essais cliniques préenregistrement («efficacité vraie») et celles du terrain où des facteurs tels que rupture de la chaîne du froid, schéma vaccinal non respecté, rupture d'approvisionnement, population différente, effet d'une immunité de groupe (*herd immunity*) peuvent jouer un rôle important sur les performances globales du vaccin [6.48 , 6.49]. De telles études sont indispensables pour identifier et quantifier les variations de l'épidémiologie des maladies infectieuses et leurs résultats peuvent conduire à des ajustements du programme (introduction d'une seconde dose de vaccin «rougeole-oreillons-rubéole», positionnement de l'âge de cette seconde dose, suppression de la revaccination BCG...).

Comme les vaccins sont administrés à titre préventif à des millions de personnes en bonne santé, enfants comme adultes, le niveau de tolérance demandé aux vaccins est très élevé, beaucoup plus que celui demandé aux médicaments: un effet indésirable d'une fréquence de 1/100 000 peut être tout juste acceptable pour un vaccin, alors que des fréquences comprises entre 1 et 100 % peuvent être acceptées pour les médicaments [6.50]. De plus, le praticien confronté à un problème de tolérance avec un médicament a souvent l'alternative de changer de spécialité pour poursuivre le traitement. C'est rarement possible pour les vaccins. Comme pour les médicaments classiques, l'industriel du vaccin doit disposer d'un système passif de recueil des notifications spontanées des événements indésirables. Ces notifications sont régulièrement communiquées aux autorités de santé, selon des procédures parfaitement codifiées. Un récapitulatif exhaustif et discuté fait partie du dossier de demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché soumis tous les 5 ans aux autorités de santé [6.51]. L'analyse des notifications spontanées vise à identifier des signaux dont la signification doit être précisée par des études complémentaires de tolérance postenregistrement. La méthodologie utilisée pour conduire ces études épidémiologiques est variable (études cas-témoins, études de cohorte...), mais des effectifs très importants sont souvent nécessaires, sans garantie toutefois de résultats interprétables, car des effets indésirables avec un risque attribuable de l'ordre de $1/10^5$ à $1/10^6$ sont à la

limite des possibilités de résolution des études épidémiologiques [6.52].

Retour au début

Conclusion et perspectives

L'activité industrielle liée au vaccin est passionnante et exigeante. Passionnante, car la «vaccination», néologisme proposé par Pasteur en 1881 en l'honneur de Jenner et de la vaccine, peut se prévaloir, malgré sa jeunesse, d'un succès inégalé dans le domaine de la santé humaine. D'empirique, la vaccination est devenue rationnelle, innovante et multidisciplinaire : elle se situe au carrefour de la médecine, de la prévention, de l'immunologie, de l'épidémiologie, des maladies infectieuses, des biotechnologies, de la politique, des sciences sociales et de la communication. Elle s'ouvre à la thérapeutique. Elle est la matière d'une nouvelle discipline, la vaccinologie, terme forgé en 1977 par Jonas Salk, père du vaccin antipoliomyélitique inactivé, et qui désigne «l'étude et l'application de tout ce qui est nécessaire pour une vaccination efficace» [6.53]. Exigeante, car la matière est biologique : il s'agit pour l'industriel de maîtriser la variabilité du vivant. Les exigences réglementaires croissantes et des cycles de production longs sont responsables d'une réactivité lente, qui rend un approvisionnement continu difficile. Les perspectives d'utilisation des nouveaux vaccins, mais aussi celles des vaccins actuels dont la demande, supérieure à l'offre, reste très diversifiée et peu prévisible, sont souvent incertaines.

L'acceptabilité des vaccins est fortement dépendante de la perception par le public des risques relatifs de la maladie par rapport aux risques réels ou supposés du vaccin et des politiques de vaccination retenues par les autorités de santé nationales, rendant très aléatoire toute prévision sur le type de vaccins demandé, sur les quantités requises et sur la «date de livraison». Enfin, le caractère particulier de la vaccination, bien de santé collectif avec un bénéfice individuel direct peu perceptible, expose les industriels à des situations de crises publiques, amplifiées par les médias, qui ne sont pas dénuées de risques économiques [6.21]. Tout cela fait que les vaccins sont moins profitables que les médicaments et que seul un petit nombre d'industriels est prêt à des immobilisations importantes, des investissements permanents dans l'outil de production et son maintien, dans les contrôles de qualité, la recherche et le développement de nouveaux vaccins [6.54].

Demain, quels vaccins, quelles vaccinations voulons-nous nous donner? Comment faciliter l'accès aux vaccins dans les pays les plus pauvres? Y a-t-il une limite à la pression réglementaire et à ses conséquences sur la mise à disposition des vaccins? Comment mieux gérer le paradoxe apparent entre le «principe de précaution» et le «principe de protection de la santé publique»? Est-il possible de mieux équilibrer la diffusion de l'information validée sur les vaccins par rapport à la communication non validée? Comment évaluer correctement la valeur économique de la vaccination et du vaccin? Le vaccin: choix individuel ou choix collectif? Obligations, recommandations vaccinales ou libre choix?

Concertation voire partenariat entre industriels, professionnels de santé, autorités de santé, organisations non gouvernementales, associations et le

public sont indispensables pour apporter des éléments de réponses afin d'améliorer l'accès du plus grand nombre aux vaccins actuels comme aux vaccins futurs [6.55 , 6.56 , 6.57]. Les projets de mise au point et de développement des vaccins méningococciques conjugués C et A ou du vaccin grippe pandémie, par exemple, montrent combien concertation et partenariat peuvent être facteurs de succès, à l'échelle nationale comme à l'échelle mondiale [6.58 , 6.59 , 6.60].

[Retour au début](#)

Remerciements

Les auteurs remercient vivement les nombreux relecteurs pour leurs précieux commentaires, et madame Isabelle Traeger pour son efficace et aimable assistance.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[6.1] Rappuoli R, Miller HI, Falkow S. Medicine. The intangible value of vaccination. Science 2002; 297: 937-9. Cité ici

[6.2] Begue P. Ce que la vaccination a apporté. Rev Prat 2004; 54 (5): 482-8. Cité ici

[6.3] Breiman RF, Streatfield PK, Phelan M, Shifa N, Rashid M, Yunus M. Effect of infant immunisation on childhood mortality in rural Bangladesh: analysis of health and demographic surveillance data. Lancet 2004; 364: 2204-11. Cité ici

[6.4] Ebbert GB, Mascolo ED. Vaccine manufacturing. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders company, 2003: 53-67. Cité ici

[6.5] Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med 2004; 10: 122-9. Cité ici

[6.6] Ellis RW. New technologies for making vaccines. Vaccine 1999; 17(13-14): 1596-604. Cité ici

[6.7] Levine MM, Sztein MB. Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. Nat Immunol 2004; 5: 460-4. Cité ici

[6.8] Verez-Bencomo V, Fernandez-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodriguez MC, Heynngnezz L et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against Haemophilus influenzae type b. Science 2004; 305: 522-5. Cité ici

[6.9] Allison N, Tranter HS. From vaccine research to manufacture: a guide for the researcher. In: Robinson A, Hudson MJ, Cranage MP, eds. Methods in molecular medicine. Vaccines Protocols. Totowa. Methods Mol Med 2003; 87:

391-407. Cité ici

[6.10] Griffiths E, Knezevic I. Assuring the quality and safety of vaccines: regulatory licensing and batch release. *Methods Mol Med* 2003; 87: 353-76. Cité ici

[6.11] Dawson A. Vaccination and the prevention problem. *Bioethics* 2004; 18: 515-30. Cité ici

[6.12] Baertschi B. A propos de la vaccination des enfants. *Med Hyg* 2002; 2381: 475-8. Cité ici

[6.13] Bauch CT, Earn DJ. Vaccination and the theory of games. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13391-4. Cité ici

[6.14] Leino T, Takala T, Auranen K, Makela PH, Takala AK. Indirect protection obtained by *Haemophilus influenzae* type b vaccination: analysis in a structured population model. *Epidemiol Infect* 2004; 132 (5): 959-66. Cité ici

[6.15] Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughmann WS, Barker L, Gay K et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365: 855-63. Cité ici

[6.16] Plahte J. Tiered pricing of vaccines: a win-win-win situation, not a subsidy. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 58-63. Cité ici

[6.17] Denis F. La vaccination contre l'hépatite B en France: enquête sur la couverture vaccinale en 2002. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 115-23. Cité ici

[6.18] Aron E. A propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 361-8. Cité ici

[6.19] Baudier F. La vaccination en 2004: entre trouble et espoir. *Concours Med* 2004; 126: 2210-3. Cité ici

[6.20] Cookson C. Benefit and risk of vaccination as seen by the general public and the media. *Vaccine* 2002; 20: 85-8. Cité ici

[6.21] Bricaire F. Les risques de la non-vaccination. *Press Med* 2004; 33: 1229-30. Cité ici

[6.22] Greco M. Development and supply of vaccines: an industry perspective. In: Levine MM, Kaper BK, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, eds. *New generation vaccines*. New York: Dekker M, 2004; 7: 75-87. Cité ici

[6.23] Batson A, Bekier MM. Vaccines where they're needed. 12 november 2001. <http://www.euractiv.com/Article?tcmuri=tcm:29-117618-16&type=Analysis> (accédé le 20 mai 2005). Cité ici

[6.24] Shi L, Evans RK, Burke CJ. Improving vaccine stability, potency and delivery. *Am Pharm Rev* 2004; 7: 100-7. Cité ici

[6.25] Note for guidance. Guidelines for minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via medicinal products. Committee for Proprietary Medicinal Products: Ad Hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy and Working Party on Safety Medicines. *Biologicals* 1992; 20 (2): 155-8. Cité ici

[6.26] Soubeyrand B. Tolérance des vaccins: faits et spéculations. *Med Mal Infect* 2003; 33: 287-99. Cité ici

[6.27] Marciani DJ. Vaccine adjuvants: role and mechanisms of action in vaccine immunogenicity. *Drug Discov Today* 2003; 8 (20): 934-43. Cité ici

[6.28] Hendriksen CF. Reduction of numbers of animals used in the quality control of biologicals. *Altern Lab Anim* 2004; 32: 53-8. Cité ici

[6.29] Palmer N, Duffy N, Bottrill K, Furminger I, Phillips B, Thew M et al. The use of animals in vaccine testing for humans. London: The Associate Parliamentary Group for Animal Welfare Report, 2005: 1-22. Cité ici

[6.30] Elliott AY. Manufacturing issues for multivalent vaccines. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 754: 23-6. Cité ici

[6.31] Taffs RE. Potency tests of combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 362-6. Cité ici

[6.32] Offit P. Back to the future. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 107-8. Cité ici

[6.33] Masignani V, Lattanzi M, Rappuoli R. The value of vaccines. *Vaccine* 2003; 21: 110-3. Cité ici

[6.34] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New Engl J Med* 2005; 352: 2271-75. Cité ici

[6.35] Beyer WEP, Palache AM, Lüchters G, Nauta J, Osterhaus ADME. Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately expresses seroresponse to influenza vaccination? *Science* 2004; 103: 125-32. Cité ici

[6.36] Hill S, Flanagan P. Is 10 IU/L anti-HBs protective after hepatitis B vaccination? *Comm Dis Public Health* 2004; 7: 227-8. Cité ici

[6.37] Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. New challenges in assuring vaccine quality. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 155-62. Cité ici

[6.38] Gregerson JP. Vaccine development: the long road from initial idea to product licensure. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, eds. *New*

Generation Vaccines. New York: Deckker M, 1997; 71: 1165-77. Cité ici

[6.39] Sloan FA, Berman S, Rosenbaum S, Chalk RA, Giffin RB. The fragility of the US vaccine supply. *New Engl J Med* 2004; 351: 2443-7. Cité ici

[6.40] Good manufacturing practices: guidelines on the validation of manufacturing processes (appendix 6). In: WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Thirty-fourth report. Geneva: World Health Organization, 1996; 863: 80-96. Cité ici

[6.41] Van Hoof J. Manufacturing issues related to combining different antigens: an industry perspective. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 346-50. Cité ici

[6.42] Monahan TR. Vaccine industry perspective of current issues of good manufacturing practices regarding product inspections and stability testing. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 356-61. Cité ici

[6.43] Treanor J. Influenza vaccine-outmaneuvering antigenic shift and drift. *New Engl J Med* 2004; 350: 218-20. Cité ici

[6.44] Milstien JB, Stéphenne J, Gordon L. A primer on large-scale manufacture of modern vaccines. In: Levine MM, Kaper BK, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, eds. *New generation vaccines*. New York: Dekker M, 2004; 89: 1081-91. Cité ici

[6.45] Direction générale de la santé. Guide des vaccinations 2003. Paris: DGS, octobre 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/vaccins2003/index.htm> (accédé le 20 mai 2005). Cité ici

[6.46] Accord cadre entre le CEPS (Comité économique des produits de santé) et le LEEM (Les entreprises du médicament) pour la période 2003-2006: 13 juin 2003. <http://www.leem.org/industrie/legal12.htm> (accédé le 20 mai 2005). Cité ici

[6.47] Santoli JM, Peter G, Arvin AM, Davis JP, Decker MD, Fast P et al. Strengthening the supply of routinely recommended vaccines in the United States: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *JAMA* 2003; 290: 3122-8. Cité ici

[6.48] Fine PEM, Zell ER. Outbreaks in highly vaccinated populations: implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (1): 77-90. Cité ici

[6.49] Ovsyannikova IG, Jacobson RM, Poland GA. Variation in vaccine response in normal populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 417-27. Cité ici

[6.50] Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Makela PH, Olin P. Vaccinovigilance in Europe-need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ* 2004; 82 (11): 828-35. Cité ici

[6.51] Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. *Rev Prat* 2004; 54: 526-36. Cité ici

[6.52] Chen RT. Safety of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders company, 1999: 1144-63. Cité ici

[6.53] Moulin AM. L'aventure de la vaccination. Paris: Fayard, 1996. Cité ici

[6.54] Kremer M, Snyder CM. Why are drugs more profitable than vaccines? Working paper n° W9833. Cambridge: National Bureau of Economic Research, 2003. Cité ici

[6.55] Milstien J, Lambert S. Emergency response vaccines-a challenge for the public sector and the vaccine industry. Vaccine 2002; 21: 146-54. Cité ici

[6.56] Nossal GJ. A healthier climate for the funding of vaccine research. Nat Immunol 2004; 5: 457-9. Cité ici

[6.57] Ridley GR. Research on infectious diseases requires better coordination. Nat Med 2004; 10: 137-40. Cité ici

[6.58] Soriano-Gabarro M, Rosenstein N, La Force FM. Evaluation of serogroup A meningococcal vaccines in Africa: a demonstration project. Health Popul Nutr 2004; 22: 275-85. Cité ici

[6.59] Hien TT, De Jong M, Farrar J. Avian influenza-a challenge to global health care structures. New Engl J Med 2004; 351 (23): 2363-5. Cité ici

[6.60] Plan gouvernemental de lutte contre la pandémie grippale d'origine aviaire du 13 octobre 2004: dossier de presse. SPLF.
http://www.splf.org/s/article.php3?id_article=135 (accédé le 20 mai 2005). Cité ici

Ouvrages de référence

Financing vaccines in the 21st century: assuring access and availability.

New generation vaccines. New York: Dekker M, 2004.

Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders company, 1999. Vaccine protocols, second edition.

Chapitre 7 Vaccinologie Pratique

Robert Cohen

Claire-Anne Siegrist

Points essentiels

La vaccination est un acte médical à part entière qui suppose le respect d'un certain nombre de règles.

Les précautions qui entourent l'acte vaccinal comportent un interrogatoire standardisé du patient ou des parents visant à dépister une contre-indication, à prendre des mesures préventives ou à différer éventuellement une vaccination.

Les conditions de conservation d'un vaccin doivent être respectées: ils doivent être stockés à l'abri de la lumière, entre + 2 et + 8 °C et ne pas être congelés. Les vaccins dont la date de péremption est dépassée ne doivent pas être utilisés. Toute vaccination doit être notée dans le carnet de santé en précisant la date, la marque, le lot, et le nom du vaccinateur. Les mêmes renseignements doivent figurer dans le dossier du patient.

On ne doit jamais mélanger dans la même seringue deux vaccins différents. Les règles d'associations vaccinales sont simples:

- tous les vaccins inactivés peuvent être administrés le même jour ou dans n'importe quel intervalle de temps;
- un vaccin vivant peut être administré en même temps que des vaccins inactivés ou dans n'importe quel intervalle de temps;
- si plusieurs vaccins vivants doivent être administrés, ils doivent l'être soit le même jour, soit dans un intervalle minimal d'un mois.

Dans l'idéal, les vaccins doivent être administrés en respectant au plus près le calendrier vaccinal en vigueur dans le pays, mais le fait que les calendriers vaccinaux puissent être différents d'un pays à l'autre, alors qu'ils utilisent des vaccins identiques, témoigne qu'une certaine souplesse est possible.

Lorsqu'un rattrapage est nécessaire, le principe est de ne pas recommencer l'ensemble de la vaccination mais de mettre à jour le nombre de doses nécessaires en fonction de l'âge.

Il est important d'effectuer une primovaccination avec le même vaccin (vaccin de marque identique). Toutefois, en cas d'absolue nécessité (manque de produit, rupture d'approvisionnement), il vaut mieux terminer la vaccination en cours avec le vaccin d'un autre producteur que la stopper.

Les contre-indications à la vaccination sont peu nombreuses, essentiellement les réactions allergiques graves de type anaphylactique et quelques contre-indications spécifiques à certains vaccins ou au terrain (vaccin vivant et immunodépression).

Le choix de la voie d'administration (sous-cutanée ou intramusculaire) repose essentiellement sur les études réalisées au moment de l'enregistrement des

vaccins. En cas d'injection intramusculaire, la face antéro-externe de la cuisse jusqu'à 2 ans et le deltoïde après 2 ans sont les sites à privilégier.

I Classifications des vaccins

Il faut distinguer les vaccins vivants atténués des vaccins inactivés.

Les premiers contiennent des agents infectieux vivants *atténués*: ils gardent la capacité de se multiplier et de provoquer une infection inapparente ou atténuée en stimulant l'immunité spécifique de façon prolongée. Ils peuvent parfois induire, au décours de la vaccination, des réactions générales, qui sont les symptômes d'une forme mineure de la maladie qu'ils préviennent. Ces vaccins ne contiennent pas d'adjuvant.

Tableau 7.1 Vaccins inactivés et vaccins vivants atténués

Vaccins vivants «atténués»		Vaccins «inactivés»	
Virus	Bactéries	Micro-organisme «entier» tué	Déterminants antigéniques
Rougeole*	BCG*	Coqueluche «entier»	Coqueluche «acellulaire»
Oreillons*		Polio injectable	Diphtérie
Rubéole*		Grippe	Tétanos
Varicelle*		Hépatite A	<i>Haemophilus b</i>
Fièvre		Rage	Hépatite B
jaune*		Encéphalite	Pneumocoque conjugué
Grippe		japonaise	Pneumocoque
nasale*		Encéphalite à tique	polysaccharidique*
Rotavirus*		Typhoïde	Méningocoque conjugué
Polio oral*			Méningocoque
			polysaccharidique* (AC ou ACYW135)
			Typhoïde
			Grippe
			Papillomavirus

* Sans adjuvant.

Les seconds comprennent des agents infectieux *inactivés*: la stimulation immunitaire est liée à la reconnaissance par le système immunitaire de structures antigéniques de l'agent infectieux lui permettant de développer une réponse adaptée et protectrice. Pour pouvoir induire une immunité adéquate, l'ajout d'adjuvant (sels d'aluminium notamment) est la règle. Parmi ces vaccins inactivés, on distingue les *vaccins entiers* où l'agent est inactivé par procédé physique ou chimique, des *fractions antigéniques* ou *sous-unités vaccinales*: anatoxines, antigènes capsulaires, particules virales...

Le *tableau 7.1* indique, en fonction de la maladie prévenue, le type de vaccin disponible (inactivé ou vivant) et la présence éventuelle d'adjuvant.

Pour les formes injectables, les vaccins contenant un adjuvant doivent être administrés préférentiellement en intramusculaire (meilleure immunogénicité et meilleure tolérance locale) et les vaccins non adjuvantés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Cela bien entendu, en dehors du BCG qui s'administre par voie intradermique.

II Précautions entourant le geste vaccinal

L'administration de vaccins comporte des règles générales simples qu'il faut respecter [7.1 , 7.2 , 7.3].

A Interrogatoire standardisé avant toute vaccination

Plus que l'examen clinique ou la prise de température avant un vaccin, c'est l'interrogatoire du patient ou des parents qui est la clé de voûte du dépistage des contre-indications, des précautions ou des motifs de différer une vaccination. Six questions sont fondamentales:

- comment va votre enfant ces derniers jours? (*dépister les infections mineures ou modérées que serait susceptible de présenter le candidat à la vaccination*);
- présente-t-il des allergies à des aliments ou médicaments? (*rechercher une allergie sévère à un des composants du vaccin*);
- a-t-il présenté des réactions lors d'une injection précédente? (*rechercher une allergie sévère à un des vaccins précédents ou une mauvaise tolérance du vaccin coquelucheux*);
- a-t-il des antécédents médicaux personnels ou familiaux? (*rechercher des antécédents de déficit immunitaire pour les vaccins vivants*);
- a-t-il reçu des transfusions ou des perfusions d'immunoglobulines au cours de la dernière année? (*retarder éventuellement l'injection d'un vaccin vivant*);
- enfin, s'il s'agit d'une adolescente: êtes-vous enceinte ou envisagez-vous de l'être dans les prochains mois?

B Conditions de conservation

Il est écrit de manière systématique et réglementaire sur toutes les boîtes et notices des vaccins: «Ce médicament doit être conservé à une température comprise entre + 2 et + 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler».

L'efficacité et la tolérance des vaccins dépendent en grande partie du respect de leurs conditions de conservation et d'utilisation.

Un certain nombre de règles s'imposent en ce qui concerne les conditions de conservation. Les réfrigérateurs doivent être en bon état de marche, ne pas servir à la conservation de produits alimentaires et être équipés d'un thermomètre à températures maximale et minimale. Ils doivent être dégivrés régulièrement, en conservant les vaccins, pendant cette période, dans un autre réfrigérateur. Il faut éviter les coupures de courant intempestives, notamment en

fixant les prises d'alimentation, et éviter les ouvertures inutiles du réfrigérateur. Les produits ne doivent pas être conservés dans la porte du réfrigérateur et seront rangés selon leur date de péremption, afin d'éliminer les vaccins qui l'ont dépassée et d'utiliser les vaccins les plus anciens pour éviter des gâchis.

C Conditions d'utilisation

Les vaccins lyophilisés monodoses doivent être utilisés immédiatement après reconstitution, en s'assurant que leur dissolution est complète.

Les vaccins multidoses reconstitués dans leur solvant peuvent être utilisés pour la vaccination de plusieurs enfants successivement (seul le BCG se présente dans ces conditions en France); ils doivent être conservés au froid entre chaque utilisation et éliminés à la fin de la séance de vaccination, au plus tard 4 heures après la remise en suspension [7.1].

Comme avant toute injection, le lavage des mains du vaccinateur et la désinfection de la peau du patient sont nécessaires. Après avoir piqué, une aspiration est nécessaire pour éliminer le risque d'injection intravasculaire. Après l'injection, il ne faut pas recapuchonner l'aiguille mais la jeter dans les containers appropriés, pour qu'elle suive les conditions de collecte des objets piquants et tranchants souillés (circulaire du 1^{er} septembre 1998), et se relaver les mains.

Après le vaccin, le patient doit être surveillé, dans la mesure du possible, pendant les 15 à 20 minutes qui suivent pour prendre en charge une éventuelle allergie ou un malaise vagal [7.2].

Toute vaccination doit être notée dans le carnet de vaccination, en précisant la date, la marque, le lot, le nom du vaccinateur. Les mêmes renseignements doivent figurer dans le dossier du patient, quel que soit le support de ce dossier: traditionnel (papier), électronique comme la carte à puce (Vaccicarte) ou bien encore *on line* (e-dossier médical).

L'administration systématique de paracétamol (seul antipyrétique ayant fait l'objet d'études en double aveugle) diminue l'incidence et l'importance des symptômes généraux, notamment de la fièvre, au décours des vaccinations coquelucheuses [7.4 , 7.5]. Cette prophylaxie de la fièvre postvaccinale est recommandée systématiquement pour les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de convulsions; pour les autres, elle est laissée à l'appréciation du prescripteur [7.1 , 7.2].

III Associations vaccinales

Les calendriers vaccinaux actuels comportent l'injection, le même jour, de nombreuses valences vaccinales. Certaines vaccinations se font grâce à des multivalents (combinaison vaccinale), d'autres par l'injection simultanée en des sites différents. Les deux règles à respecter sont:

- d'une part, ne jamais mélanger dans la même seringue deux vaccins différents;
- d'autre part, respecter les AMM. En effet, pour tous les vaccins récents des études d'associations vaccinales sont demandées aux producteurs dans

le but de démontrer l'immunogénicité et la tolérance des associations les plus fréquentes.

Ainsi, les données concernant l'administration concomitante de Prévenar® avec Infanrix Hexa® n'ont montré aucune interférence cliniquement pertinente dans la réponse en anticorps à chacun des antigènes et l'association est autorisée par l'Agence européenne. Actuellement, il n'y a pas suffisamment de données sur l'interférence lors de l'administration concomitante de l'Hexavac® avec le Prévenar®.

Lors d'un rattrapage vaccinal ou avant un départ en voyage, les délais impartis font que d'autres associations sont parfois nécessaires. Les règles d'associations vaccinales sont simples:

- tous les vaccins inactivés peuvent être administrés en même temps (la limite étant celle de la tolérance au nombre d'injections!) ou dans n'importe quel intervalle de temps (jours, semaines, mois);
- un vaccin vivant peut être administré en même temps que des vaccins inactivés ou dans n'importe quel intervalle de temps;
- en revanche, si plusieurs vaccins vivants doivent être administrés, ils doivent l'être soit le même jour, soit dans un intervalle minimal d'un mois.

IV Espacement des doses vaccinales

Le moment d'administration et l'espacement des doses sont des éléments très importants de la bonne utilisation des vaccins. Des circonstances particulières sont toutefois rencontrées en pratique et peuvent conduire à sortir du calendrier vaccinal habituel, telles que la non-compliance des parents et/ou les fausses croyances sur les effets indésirables ou les contre-indications des vaccins.

Il peut aussi arriver que des infections intercurrentes ou, plus rarement, l'administration d'immunoglobulines fassent décaler l'injection programmée.

Dans l'idéal, les vaccins doivent être administrés en respectant au plus près le calendrier vaccinal en vigueur dans le pays. Mais le fait que les calendriers vaccinaux puissent être différents d'un pays à l'autre, tout en utilisant des vaccins identiques ou assez proches, témoigne déjà qu'une certaine souplesse est possible.

Le type de vaccin à pratiquer est aussi à prendre en compte:

- les *vaccins vivants atténués* entraînent une immunité prolongée dès la première injection. Si une deuxième injection est parfois nécessaire, c'est essentiellement pour «rattraper» un petit pourcentage de la population qui n'aurait pas répondu à la première dose. Ainsi, la première dose de vaccin rougeoleux a une immunogénicité de l'ordre de 90-95%, et la deuxième dose permet de rattraper les 5 à 10% n'ayant pas répondu la première fois. La date elle-même de la deuxième injection n'a donc pas vraiment d'importance sur le plan immunitaire (elle peut cependant en avoir sur le plan épidémiologique); en revanche, l'«intervalle minimal» d'un mois entre les deux injections est important;
- pour les *vaccins inactivés*, la première dose n'est pas suffisante le plus

souvent, et une deuxième, voire une troisième dose sont nécessaires pour obtenir une immunité convenable. La plupart de ces vaccins contiennent un adjuvant (le plus couramment un sel d'aluminium) pour augmenter et prolonger la réponse immunitaire. Malgré cet adjuvant, les taux d'anticorps peuvent redescendre en quelques années au-dessous des seuils considérés comme protecteurs. De ce fait, des injections de rappel sont nécessaires au bout de quelques années. L'existence d'une mémoire immunitaire prolongée permet à l'organisme de répondre rapidement à une dose de rappel, même si elle est très éloignée de la dose précédente.

Tous les vaccins inactivés ne suivent cependant pas ce schéma:

- chez les enfants, aucune injection de rappel n'est nécessaire pour l'hépatite B et l'hépatite A, sous réserve d'un schéma complet de la vaccination initiale et sauf cas particuliers. En effet, la longue période d'incubation de ces deux virus permet la réactivation de la mémoire immunitaire induite par le vaccin;
- pour le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b, aucune injection de rappel n'est nécessaire après 5 ans, car la maladie naturelle est exceptionnelle après cet âge. De plus, une fois que le sujet est bien immunisé, le contact avec la bactérie a un effet rappel;
- pour le vaccin coquelucheux, la majorité des patients n'ont plus d'anticorps à des taux significatifs 3 à 5 ans après la dernière dose, mais semblent encore partiellement protégés, du fait probablement d'une immunité cellulaire prolongée.

Augmenter l'intervalle entre deux doses par rapport au schéma recommandé ne diminue pas la réponse au vaccin. Il n'est donc jamais nécessaire de recommencer un schéma vaccinal à cause d'un intervalle trop important entre deux doses; il suffit de compléter la vaccination en administrant le nombre de doses que l'enfant aurait dû recevoir en fonction de son âge. Le fait d'augmenter l'intervalle prévu entre deux doses d'un vaccin a pour conséquence de différer le moment où l'enfant sera protégé et revient donc à prendre le risque qu'il soit infecté durant cette période.

Réduire l'espacement entre deux doses par rapport au schéma recommandé peut d'une part augmenter la réactogénicité locale et générale et d'autre part diminuer la réponse immunitaire. L'Académie américaine de pédiatrie considère qu'un délai inférieur à 25 jours entre deux vaccins contenant les valences diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *Haemophilus* b, hépatite B et pneumocoque est insuffisant et doit conduire à ne pas compter cette vaccination dans le schéma vaccinal, et par conséquent à proposer une injection supplémentaire.

Tous les vaccins peuvent être administrés après ou en même temps qu'une IDR. En revanche, il vaut mieux éviter de réaliser une IDR dans les 4 à 6 semaines qui suivent l'administration des vaccins vivants, car ils peuvent induire une réponse faussement négative. Cela a essentiellement été démontré pour le vaccin contre la rougeole.

V Interchangeabilité des vaccins

Des vaccins comparables sont produits et commercialisés par différents laboratoires: hépatite B, hépatite A, coquelucheux acellulaire, vaccins rougeole-oreillons-rubéole. Ces vaccins sont, dans l'ensemble, considérés comme interchangeables: une vaccination peut être commencée par un produit et poursuivie par un autre pour les autres injections. Il faut savoir cependant que l'on ne dispose que de très peu de données sur cette interchangeabilité.

Pour l'instant, sont considérés comme interchangeables: les différents vaccins contre l'hépatite B commercialisés à ce jour, les vaccins contre l'hépatite A, les vaccins rougeole-oreillons-rubéole, les vaccins combinés comportant la valence coqueluche acellulaire en rappel à 18 mois et à 11 ans. L'interchangeabilité entre les différents vaccins coquelucheux acellulaires doit être dissuadée au cours de la primovaccination, la nature et la dose des antigènes vaccinaux étant différentes d'un producteur à l'autre.

Toutefois, en cas d'absolue nécessité (par exemple, manque de produit, rupture d'approvisionnement ou changement de produits lors d'appel d'offres sur le marché public comme en Suède), il vaut mieux terminer la vaccination en cours avec le vaccin d'un autre producteur que la stopper.

Pour HPV et rotavirus, aucune interchangeabilité ne peut être envisagée.

VI Vraies et fausses contre-indications

Il n'y a aucune preuve qu'une maladie aiguë réduise l'efficacité des vaccins ou augmente le risque d'effets indésirables. En pratique, l'éventuel inconvénient de vacciner un patient dans cette situation est que certains signes cliniques probablement dus aux vaccins (notamment la fièvre) soient difficiles à interpréter après la vaccination et compliquent ainsi la prise en charge de la maladie.

De ce fait, lorsqu'on est en présence d'une maladie aiguë sévère ou de gravité moyenne, l'injection d'un vaccin (inactivé ou vivant), doit être retardée jusqu'à la guérison de l'affection.

En revanche, des affections mineures, comme une rhinopharyngite, une otite, une laryngite, une bronchite ou une diarrhée modérée, ne sont pas des contre-indications à la vaccination [7.1]. En effet, une seule étude suggère que la réponse à la vaccination contre la rougeole puisse être diminuée par ce type d'affection [7.2 , 7.6].

Les contre-indications vaccinales interdisent par principe la poursuite de la vaccination. Elles doivent être recherchées systématiquement, mais sont peu nombreuses:

- tous les vaccins: réaction allergique grave (telle qu'anaphylaxie) à une vaccination antérieure;
- vaccins coquelucheux: maladie neurologique non encore identifiée ou évolutive, encéphalopathie aiguë dans les 7 jours suivant un vaccin

- coquelucheux;
- vaccins ROR: réaction anaphylactique à la néomycine ou à la gélatine, grossesse (délai de contraception: 1 mois), immunodéficience marquée.

Les mesures de précaution signalent des situations dans lesquelles la vaccination peut être indiquée si, après examen détaillé, son bénéfice est jugé supérieur au risque encouru. Ces situations sont les suivantes:

- tous les vaccins: réaction allergique non anaphylactique (prévoir éventuellement un anti-histaminique *per os* au moment du vaccin et pendant 48 h), maladie aiguë sévère (avec ou sans fièvre);
- vaccins coquelucheux: fièvre $\geq 40,5$ °C (prévoir des fébrifuges), pleurs persistants ≥ 3 h, convulsions, collapsus ou épisode d'hypotonie-hyporéactivité dans les 48 h suivant une dose de vaccin coquelucheux (récidives rares, discuter d'une surveillance médicale pendant quelques heures après la vaccination);
- vaccin antitétanique: syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant un vaccin antitétanique (pas de revaccination sans démonstration de sérologie négative et évaluation du risque de tétanos);
- vaccins ROR: antécédents de thrombocytopénie (postvirale, idiopathique ou après vaccination ROR). Risque de rechute possible, mais beaucoup moins élevé et moins sévère qu'après infection, donc vaccination indiquée si sujet encore séronégatif.

Les situations suivantes permettent la vaccination avec les précautions habituelles (risques non augmentés):

- tous les vaccins: réactions locales modérées, maladie aiguë peu sévère, traitement antibiotique en cours, convalescence, exposition récente à une maladie infectieuse, allergies non dirigées contre des composants du vaccin, asthme, eczéma, diabète, prématurité...;

Tableau 7.2 Schéma de rattrapage des vaccinations pour les enfants non encore vaccinés

Âge (ans)	Vaccins	Nombre de doses	Primovaccination	Premier rappel	Deuxième rappel
1-5	DTCa-Polio-Hib	41	Mois 0: DTCa-Polio-Hib Mois 2:	Mois 8 à 12: DTCa	À 6 ans

			DTCa-Polio	-Polio	o u pl us d e 2 a ns a pr ès 1 ^e r ra p p el
6- 1 0	DT- Polio	4	Mois 0 et 2	Mois 8 à 12	À 1 1- 1 3 a ns o u pl us d e 2 a ns a pr ès 1 ^e r ra p p el
1 1- 1 8	DTCa- Polio	3	Mois 0: DTCa- Polio Mois 2: DT-Polio	Mois 8 à 12: DT- Polio	To us le s 1

- vaccins coquelucheux: fièvre < 40,5 °C, antécédents de convulsions (avec ou sans fièvre), antécédents familiaux de convulsion, de mort subite du nourrisson ou d'effets indésirables après vaccin coquelucheux, maladie neurologique non évolutive (y compris épilepsie, complications périnatales...);
- vaccins ROR: allergie au blanc d'œuf, réaction non anaphylactique à la néomycine, allaitement, grossesse ou immunodéficiency dans la famille, infection à VIH sans immunodéficiency grave, antécédents de rougeole, rubéole ou oreillons, tuberculose ou test à la tuberculine positif ou concomitant...

VII Rattrapage des vaccinations

A Enfants non encore vaccinés

Le *tableau 7.2* présente le schéma de rattrapage à proposer pour aligner les vaccinations sur le calendrier vaccinal français (adapté des recommandations de l'Office fédéral de la santé publique suisse).

Tous les enfants non vaccinés doivent également recevoir 2 doses de vaccin rougeole-rubéole-oreillons, à au moins 1 mois d'intervalle.

B Enfants incomplètement vaccinés

Le schéma de rattrapage à proposer est présenté au *tableau 7.3*.

Tableau 7.3 Schéma de rattrapage des vaccinations pour les enfants incomplètement vaccinés

1. Déterminer pour chaque antigène le nombre de doses qu'un enfant devrait avoir reçues pour sa vaccination de base (2, 3, 4 mois, 16-18 mois), à 6-7 ans, 11 ans, 16-18 ans, avant rappels tous les 10 ans	DT-Polio
	Nombre de doses nécessaires selon l'âge à la primovaccination:
	- nourrissons < 1 an: 5 doses (3 doses + 2 rappels)
	- enfants de 1-5 ans: 4 doses (2 doses + 2 rappels)
	- enfants > 6 ans/adultes: 3 doses (2

	<p>doses + 1 rappel)</p> <p>Coqueluche</p> <p><i>Idem</i> moins la dose de 6-7 ans</p> <p>Hib</p> <p>Selon l'âge à la primovaccination et au rattrapage:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 1 an: 3 doses + rappel - 12-15 mois: 2 doses - 15-60 mois: 1 dose - > 5 ans: 0 <p>ROR</p> <p>Quel que soit l'âge: 2 doses</p>
2. Déterminer indépendamment pour chaque antigène les doses manquantes en fonction de l'âge lors de la vaccination/âge actuel	<p>Pendant l'enfance:</p> <p>doses manquantes = doses nécessaires</p> <p>- doses reçues</p>
3. Choisir les combinaisons les plus adaptées en fonction de la disponibilité des vaccins et des âges à partir desquels ils sont enregistrés/recommandés	<p>Pas de monovalent coqueluche, diphtérie</p> <p>Monovalent: tétanos, Hib, hépatite B, Rouvax®, Rudivax®, Imovax® (Polio)</p> <p>Bivalent: TP (tétanos, polio)</p> <p>Trivalent: DTP, Revaxis® (dTP)</p> <p>Tétravalent: Tetravac®, Infanrix Tetra®</p> <p>Pentavalent: Pentacoq®, Pentavac®, Infanrix Quinta®</p> <p>Hexavalent: Infanrix Hexa®</p>
4. Choisir les intervalles optimaux	<p>Au minimum 1 mois d'intervalle pour les 2 premières doses (optimal: 2 mois)</p> <p>Premier rappel: dès 6 mois après dernière dose</p>
5. Utiliser la compatibilité des vaccins	<p>Tous les vaccins manquants peuvent être donnés le même jour!</p> <p>Tous les vaccins manquants peuvent être donnés à n'importe quel intervalle (jours, semaines), sauf 2 vaccins vivants (BCG, ROR, varicelle, fièvre jaune...), à donner en même temps ou à 4 semaines d'intervalle!</p> <p>En pratique: tolérance du nombre</p>

d'injections simultanées = 2, donc si nécessaire espacer les visites de 1-2 semaines

6. Proposer le schéma le plus raisonnable pour l'enfant!

Par exemple: + 1 dose d'Ag X si permet vaccin combiné et diminue le nombre d'injections

VIII Sites et voies d'administration

A Voies d'administration

La voie d'administration (SC, IM ou ID) a une influence majeure, tant sur la qualité des réponses vaccinales que sur la fréquence et l'intensité des effets secondaires locaux éventuels. Cette influence dépend néanmoins de la nature des vaccins. Pour les vaccins inactivés adsorbés contenant des adjuvants (soit la majorité des vaccins pédiatriques, DTCoq et autres combinaisons vaccinales), en terme de réactogénicité, la formation éventuelle de granulomes ou de nodules inflammatoires se traduit par des effets secondaires locaux plus importants lors d'une administration par voie sous-cutanée que par voie intramusculaire [7.7 , 7.8].

L'immunogénicité des vaccins inactivés est généralement meilleure par voie intramusculaire que par voie sous-cutanée (rôle d'une meilleure vascularisation?). Il a été investigué et montré pour certains vaccins (particulièrement pour celui contre l'hépatite B) que l'injection dans le muscle était plus immunogène que la voie sous-cutanée [7.9 , 7.10 , 7.11]. Il est donc recommandé d'injecter tous les vaccins adsorbés à un adjuvant (hydroxyde d'aluminium) par voie intramusculaire.

Les vaccins inactivés non adsorbés, comme les vaccins polysaccharidiques capsulaires (pneumocoque, méningocoque, typhoïde), sont bien tolérés quelle que soit la voie (sous-cutanée ou intramusculaire). Peu d'études ont comparé l'immunogénicité relative de ces deux voies, ce qui devrait conduire à préférer la voie intramusculaire pour ces vaccins polysaccharidiques dont l'immunogénicité intrinsèque n'est pas élevée, bien qu'une injection sous-cutanée soit possible. Pour les vaccins à virus vivants atténués, la voie d'administration ne semble jouer aucun rôle [7.12] (données des producteurs, non publiées). Cette observation est tout à fait logique, puisque les virus vaccinaux pénètrent rapidement dans la circulation sanguine et se répliquent dans les cellules de l'hôte disséminées à travers l'organisme, quel que soit le mode d'administration.

Si la voie d'administration sous-cutanée est généralement recommandée pour le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, cela repose essentiellement sur des données historiques (dossier d'enregistrement initial du vaccin) puis sur l'habitude, et non sur des bases immunologiques. Le fait que certains producteurs recommandent, pour le vaccin rougeole-oreillons-rubéole,

seulement la voie sous-cutanée alors que d'autres recommandent également la voie intramusculaire dépend apparemment du fait que les producteurs aient fourni ou non aux autorités d'enregistrement des données démontrant une immunogénicité semblable par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

En conclusion, le choix de la voie d'administration repose essentiellement sur des critères arrêtés au moment de l'enregistrement des vaccins ou sur des critères d'habitude ou de commodité pour le praticien.

À l'exception du BCG, tous les vaccins peuvent être injectés par voie intramusculaire, comme le souligne l'article de Zuckerman [7.13], à l'exception des patients porteurs de troubles de la crase sanguine.

B Influence du site d'injection: «l'aile ou la cuisse?»

Le choix du site d'injection influence directement la probabilité de réaliser une injection réellement intramusculaire, et donc indirectement l'immunogénicité et la tolérance vaccinale. Les sites privilégiés pour réussir une injection intramusculaire sont la cuisse (quadrant supéro-externe du quadriceps) chez le nourrisson et le jeune enfant, et le deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte [7.14]. L'injection dans la fesse n'est pas recommandée, étant donné le risque possible de lésion du nerf sciatique, la faible masse musculaire et d'éventuels problèmes d'asepsie chez le nourrisson, l'épaisseur du tissu graisseux sous-cutané chez l'adulte.

Cependant, de nombreux praticiens estiment qu'il vaut mieux s'en tenir au site d'injection qu'ils ont appris à utiliser plutôt que d'en changer. Dans la mesure où l'injection est réellement intramusculaire, le site d'injection a probablement peu d'influence sur l'efficacité et la tolérance vaccinales.

Retour au début

Bibliographie

[7.1] DGS, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations, 1999: 35. Cité ici

[7.2] Peter G. Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book, 24th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997: 9. Cité ici

[7.3] General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2006; 55 (RR15): 1. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5515.pdf>. Cité ici

[7.4] Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo DB, Hamilton RC, Tarle JM et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. Am J Dis Child 1988; 142 (1): 62-5. Cité ici

[7.5] Ipp MM, Gold R, Greenberg S, Goldbach M, Kupfert BB, Lloyd DD et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. Pediatr Infect Dis J

1987; 6 (8): 721-5. Cité ici

[7.6] Szilagyi P, Rodewald L. Missed opportunities for immunizations. A review of evidence. J Pub Health Manag Pract 1996; 2: 18-25. Cité ici

[7.7] Mark A, Carlsson RM, Granstrom M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. Vaccine 1999; 17 (15-16): 2067-72. Cité ici

[7.8] Wahl M, Hermodsson S. Intradermal, subcutaneous or intramuscular administration of hepatitis B vaccine: side effects and antibody response. Scand J Infect Dis 1987; 19 (6): 617-21. Cité ici

[7.9] Shaw FE, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. Vaccine 1989; 7 (5): 425-30. Cité ici

[7.10] De Lalla F, Rinaldi E, Santoro D, Pravettoni G. Immune response to hepatitis B vaccine given at different injection sites and by different routes: a controlled randomized study. Eur J Epidemiol 1988; 4 (2): 256-8. Cité ici

[7.11] Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. Am J Kidney Dis 1998; 32 (6): 1041-5. Cité ici

[7.12] Comparative trial of live attenuated measles vaccine in Hong Kong by intramuscular and intradermal injection. Bull World Health Organ 1967; 36 (3): 375-84. Cité ici

[7.13] Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. Br Med J 2000; 321: 1237. Cité ici

[7.14] Bereson PS, Singer SA, Kaplan AM. Intramuscular injections in children. Pediatrics 1982; 70: 944-8. Cité ici

Chapitre 8 Six Révolutions en Vaccinologie¹.

Stanley A. Plotkin

Seuls la purification de l'eau et les antibiotiques ont, sur la mortalité et la morbidité des enfants, un impact comparable à celui des vaccins [8.1]. Je voudrais ici passer en revue l'évolution des vaccins, en présentant cinq progrès techniques qui ont révolutionné ce domaine par le passé, et conclure en choisissant la révolution qui, à mes yeux, sera la prochaine et la sixième.

I Première révolution - Les organismes atténués

Les vaccinations sont apparues lorsque Edward Jenner découvrit le pouvoir protecteur de la vaccine des bovidés contre la variole, ce qui déboucha sur la conquête de l'un des quatre cavaliers de l'Apocalypse. Pendant plus de 80 ans, il n'y eut guère de progrès dans le domaine de l'immunisation, jusqu'au jour où Louis Pasteur découvre que l'exposition des germes à l'air ou à des substances chimiques permettait d'atténuer les micro-organismes. Il fait cette heureuse découverte après avoir laissé des cultures sur la paille du laboratoire pendant les vacances d'été [8.1]. Ainsi débute la première révolution dans le domaine de la vaccinologie. Comme Pasteur le disait lui-même: «Le choléra du poulet est provoqué par un parasite microscopique, il existe un virus atténué de cette maladie et une ou plusieurs inoculations de ce virus atténué [à l'époque, le terme «virus» désignait tous les microbes] peut protéger les animaux des effets mortels d'une inoculation ultérieure. Permettez-moi d'employer le mot «vacciner» pour désigner l'inoculation du virus atténué à un poulet...» [8.2]. Ainsi, Pasteur a développé le premier vaccin préparé en laboratoire et c'est lui qui a forgé le terme de «vaccination».

Retour au début

II Deuxième révolution - Les organismes inactivés

La deuxième révolution est à porter au crédit de Daniel Salmon, qui a donné son nom aux salmonelles, et de son tout aussi célèbre collaborateur, Theobald Smith. Il s'agit du pouvoir immunisant des organismes inactivés. Salmon a décrit le premier vaccin tué dans un discours à l'*American Association for the Advancement Science* en 1886: «Dans des expériences très récentes, nous avons obtenu une immunisation complète chez des pigeons, en utilisant le virus de la peste porcine: nous avons traité les pigeons avec des cultures du microbe dans lesquelles tous les organismes vivants avaient précédemment été détruits par la chaleur...» [8.3]. Cette découverte a finalement débouché sur l'emploi de sous-unités d'organismes telles que capsules polysaccharidiques, protéines et toxines inactivées.

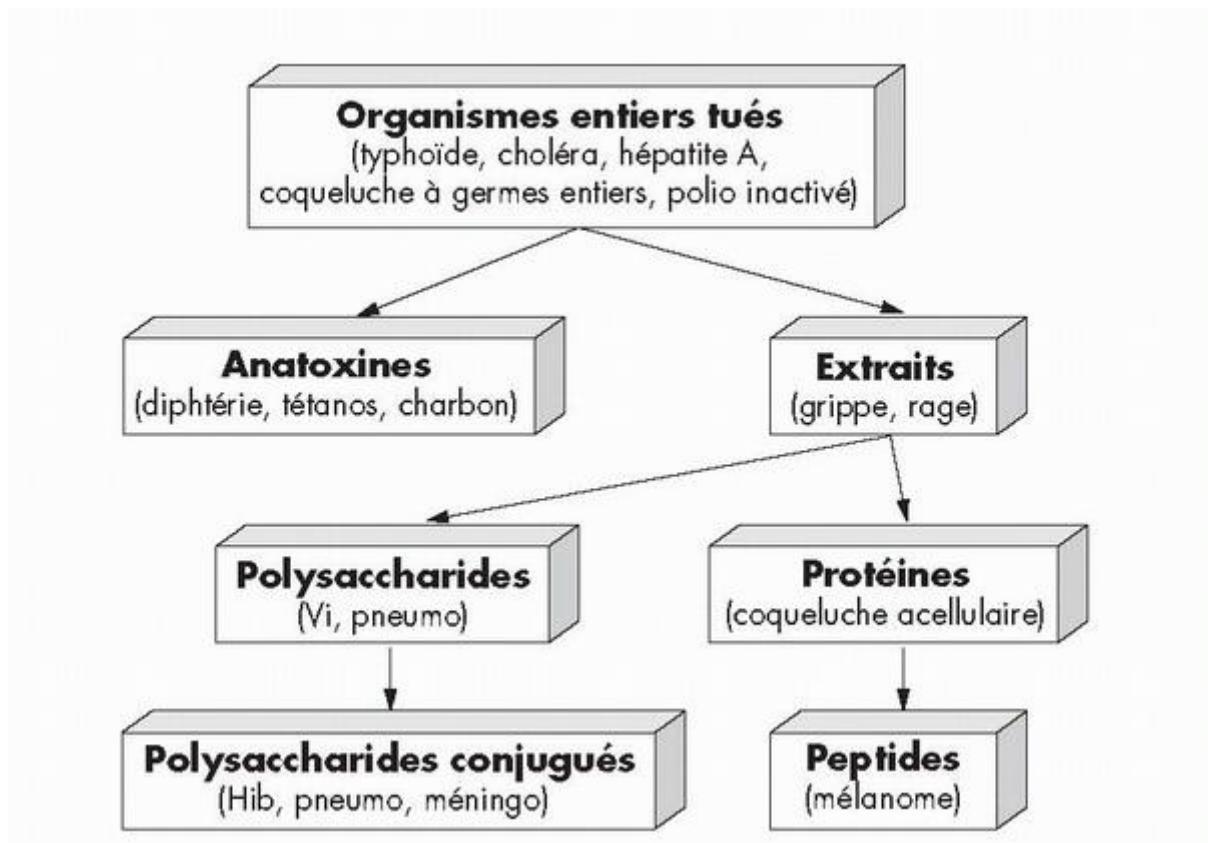


Figure 8.1 Historique des stratégies de développement des vaccins inactivés

La figure 8.1 représente l'historique des vaccins inactivés; elle en illustre l'évolution, depuis les organismes entiers jusqu'aux extraits, aux polysaccharides ou protéines purifiés et, dernièrement, aux polysaccharides et peptides conjugués. Les travaux de Roux, Behring, Kitasato, Ramon et d'autres sur les toxines bactériennes ont abouti aux anatoxines, qui sont toujours employées aujourd'hui avec des sous-unités de toxines, par exemple contre le charbon et le choléra.

Le dernier fruit de cet arbre est le vaccin méningococcique conjugué qui, en tant que vaccin monovalent du groupe C, a déjà connu un énorme succès au Royaume-Uni. Un vaccin quadrivalent (groupes A, C, W-135 et Y) est enregistré aux États-Unis et des vaccins contenant des protéines de la membrane externe de méningocoques du groupe B qui induisent la formation d'anticorps bactéricides font l'objet de vastes essais cliniques dans des pays tels que la Nouvelle-Zélande, où le germe est endémique. Le vaccin quadrivalent est supérieur aux quatre polysaccharides simples en termes d'immunogénicité [8.4] et, surtout, le conjugué engendre une mémoire immunologique chez les sujets vaccinés [8.5].

[Retour au début](#)

III Troisième révolution - La culture cellulaire des virus

Trois chercheurs connus de tous les pédiatres, John Enders, Fred Robbins et Tom Weller, ont été les pionniers de la troisième révolution, celle de la culture

cellulaire. La *figure 8.2* représente l'historique des vaccins atténués. On trouve en haut les vaccins atténués développés avant la culture cellulaire et en bas la corne d'abondance des vaccins vivants, rendus possibles grâce au passage en culture cellulaire. Évidemment, certains des vaccins tués de la *figure 8.1* exigent aussi une culture cellulaire du germe pathogène.

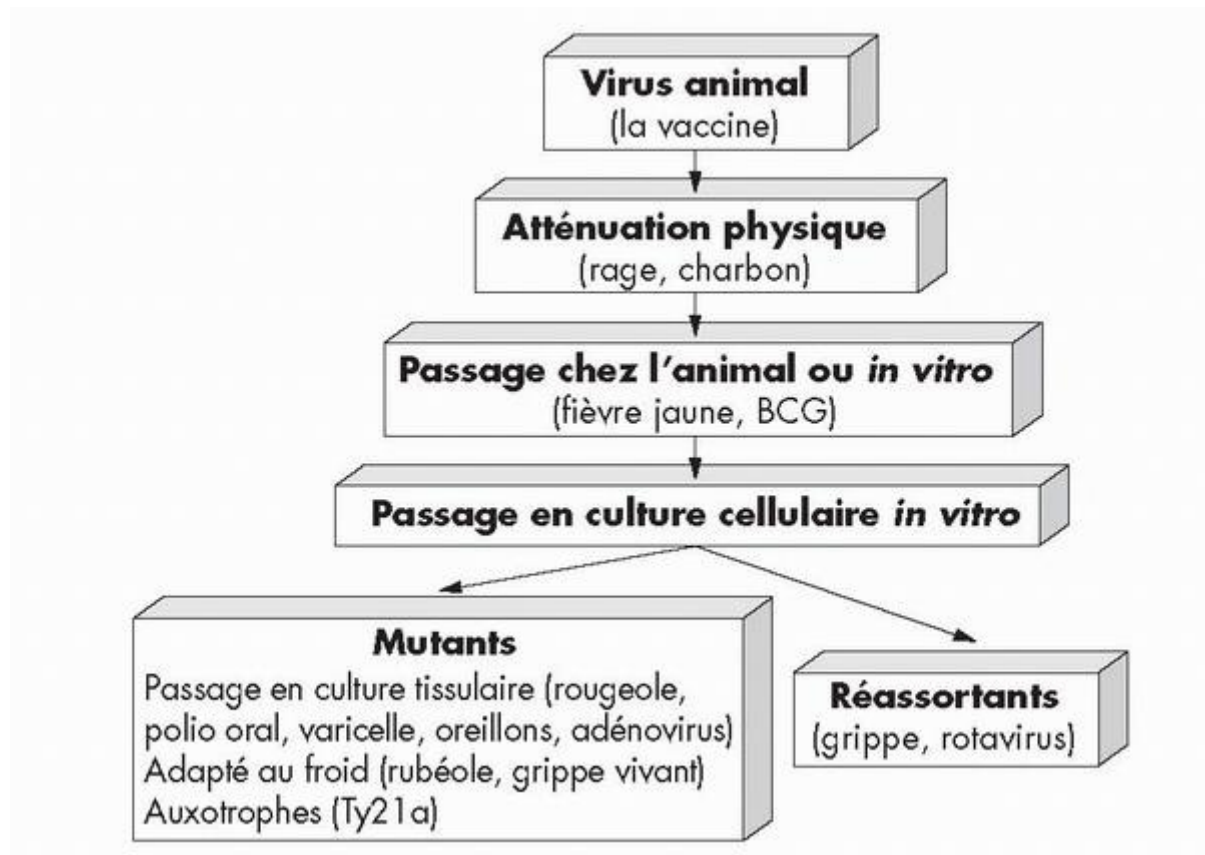


Figure 8.2 Historique des stratégies de développement des vaccins atténués

L'usage le plus récent de la culture cellulaire consiste à réarranger du matériel génétique viral par co-infection. Le virus de la grippe contient 8 segments d'ARN à un seul brin. La co-infection entre des souches mères atténuées développées par John Maassab et le virus sauvage actuellement en circulation permet de réarranger les segments d'ARN [8.6]. On choisit ensuite les virus réarrangés contenant 6 des segments du donneur atténué plus les deux segments qui codent l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus sauvage. On utilise cette technique pour mettre au point, chaque année, des vaccins grippaux tués et vivants.

Le vaccin grippal vivant intranasal a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. À mon avis, l'avantage de la vaccination par la voie intranasale est relativement secondaire; la question importante, c'est de déterminer si le vaccin vivant peut conférer une immunité hétérologue, une immunité durable et une immunité locale. Pour ce qui est du premier point, les résultats disponibles sont encourageants. Dans leur étude originale d'efficacité, Belshe *et al.* [8.7] ont démontré une protection à la fois contre la souche H3N2 contenue dans le vaccin et contre une nouvelle souche H3N2. Plus récemment, on a constaté que le vaccin intranasal induisait des anticorps croisés dirigés contre la nouvelle

souche A/H3N2 Fujian. Son efficacité contre la grippe était substantielle dans les cas d'apparition de nouveaux variants des souches A/H3N2, A/H1N1 et B, même chez les enfants vaccinés 2 ans auparavant [8.8 , 8.9 , 8.10 , 8.11] (*tab. 8.1*). Il était plus facile de prédire la protection au vu des titres d'anticorps neutralisants qu'au vu de l'inhibition de l'hémagglutination. La production des IgA dans le nez a été aussi démontrée. L'effet focal est important parce que la vaccination des enfants, qui sont sans doute le principal réservoir de l'infection, pourrait diminuer l'exposition de leurs aînés, bien que les résultats varient suivant la disparité génétique entre les souches. Pour ce qui est de la protection contre les virus hétérovariants, de la durée de l'immunité et de l'effet focal, il faudra poursuivre les études.

Tableau 8.1 Protection conférée par le vaccin grippal intranasal contre les virus hétérovariants chez l'enfant (d'après [

Saison	Souche vaccinale	Souche circulante	Efficacité en % (IC)
1996-1997	A/Wuhan (H3N2)	A/Wuhan 96	(90-99)*
1996-1997	A/Wuhan (H3N2)	A/Sydney	86 (77-93)
2000-2001	A/Beijing (H1N1)	A/New Caledonia	84 (11-96)**
2000-2001	B/Beijing	B/Sichuan	66 (9-87)**

* Souches appariées.

** Dans un sous-groupe.

On a également utilisé la méthode du réarrangement pour préparer des vaccins contre les rotavirus, mais dans ce cas il s'agit d'un réarrangement de segments d'ARN à double brin. Le premier vaccin réassortant, préparé à partir d'une souche de rotavirus de singe, a été supprimé car il a été tenu pour responsable d'une invagination intestinale pendant les deux premières semaines suivant la vaccination [8.12]. Un deuxième candidat vaccin a été développé à Philadelphie par Fred Clark, Paul Offit et moi-même, par réarrangement du rotavirus bovin WC-3 et de quatre sérotypes de rotavirus humain [8.13 , 8.14]. Ce vaccin est aussi efficace que le précédent: il induit des anticorps IgA sériques dans 97% des cas, il a une efficacité de 74% contre l'ensemble des maladies dues à des rotavirus et une efficacité de presque 100% contre les infections graves à rotavirus [8.15 , 8.16]. Son innocuité a été évaluée chez plus de 60 000 nourrissons. On a observé une incidence de l'invagination d'environ 1/3 000, ce qui peut correspondre à l'incidence de base; on n'a recensé que peu de cas dans les deux semaines suivant la vaccination, et les vaccinés n'ont pas eu d'invagination plus souvent que les témoins.

En plus du vaccin bovin réassortant, il existe un vaccin fait avec une souche atténuée de rotavirus humain de type 1, qui a été développé au *Cincinnati*

Children's Hospital, et pour lequel les essais de phase 3 laissent à croire que le vaccin ne provoque pas l'invagination [8.17].

Retour au début

IV Quatrième révolution - Le génie génétique

On n'est pas surpris de lire que la quatrième révolution est fondée sur la biologie moléculaire. Comme dans tous les autres domaines de la biologie, la possibilité de travailler avec du matériel génétique a eu des conséquences considérables. Le *tableau 8.2* énumère la plupart des stratégies qui dérivent de la biologie moléculaire. Faute de place, je me contenterai d'en décrire ici quelques-unes.

Tableau 8.2 Nouvelles stratégies de développement de vaccins à partir des informations sur le génome microbien (ADN, ADNc ou ARN)

—	Production de protéines par recombinaison
—	Particules virales inaptées à la réplication ou «pseudoparticules»
—	Recombinants vivants
—	Plasmide d'ADN «nu»
—	Réplicons de virus alpha
—	Vecteurs recombinants
—	Primovaccination et rappel par de l'ADN et/ou des vecteurs
—	Génétique inverse

Réplicon: acides nucléiques qui codent pour la replication d'un alphavirus et d'une protéine étrangère qui est incorporée à une particule infectieuse mais incapable de se repliquer.

La stratégie la plus connue consiste à produire des protéines microbiennes en insérant leurs gènes dans des *Escherichia coli*, des levures ou des cellules animales en culture. Le plus connu des vaccins fabriqués de la sorte est le vaccin contenant l'antigène de surface de l'hépatite B [8.18], mais le vaccin contre la maladie de Lyme (protéine OspA) [8.19] et d'autres nouveaux vaccins protéiques tels que celui contenant l'antigène protecteur (PA) contre le charbon [8.20] sont aussi issus du génie génétique.

Les particules inaptées à la réplication (particules semblables au virus ou pseudoparticules virales) sont utilisées pour la production d'un nouveau vaccin contre les papillomavirus [8.21 , 8.22]. La production d'une protéine structurelle unique de ces virus, L1, en culture cellulaire induit la formation

spontanée de pseudoparticules qui ne contiennent pas d'ADN viral et ne peuvent donc pas se répliquer [8.23]. Un vaccin obtenu à partir de pseudoparticules de type 16 a été expérimenté dans un essai de phase 2. Il a fait preuve d'une efficacité de 100% contre les infections persistantes, lesquelles favorisent le développement ultérieur d'un cancer du col utérin [8.24]. Un essai de phase 3 avec un vaccin dirigé contre quatre sérotypes de papillomavirus a confirmé ces résultats, mais on sait déjà que le vaccin HPV-16 empêche la dysplasie précancéreuse. Deux autres essais de phase 3 concernant des vaccins contre les papillomavirus ont montré une efficacité presque complète. Derrière les vaccins à base de protéine L-1 se profile le possible emploi de vaccins à base de pseudoparticule L2 qui, en principe, devraient conférer une protection croisée contre les sérotypes [8.24].

La stratégie des pseudoparticules est applicable à d'autres germes. Par exemple, un vaccin expérimental contre le virus Ebola a été testé chez la souris [8.25]. Alors que les souris non vaccinées meurent rapidement et que le virus entier inactivé n'est pas très efficace, les pseudoparticules virales exercent un effet protecteur, probablement en induisant des réponses immunes cellulaires, contrairement au virus inactivé, qui ne provoque que les anticorps.

On peut utiliser la recombinaison pour élargir la protection conférée par des virus atténués. Par exemple, des gènes immunisants de trois sérotypes du virus de la dengue ont été incorporés dans le génome d'un quatrième sérotype atténué, pour obtenir une immunisation contre les quatre sérotypes [8.26 , 8.27]. Un vaccin antituberculeux, obtenu par incorporation, dans le bacille de Calmette-Guérin, de gènes de *Mycobacterium tuberculosis* codant des antigènes sécrétoires, fera bientôt l'objet d'essais cliniques [8.28]. L'équipe de Brian Murphy, du *National Institute of Health*, a utilisé un virus para-influenza 3, atténué par un passage à faible température, comme receveur des gènes de l'hémagglutinine/neuraminidase des virus para-influenza de type 1 et 2 [8.29]. Ce triple recombinant a été administré à des hamsters, qui ont ensuite été exposés à chacun des trois types sauvages de virus parainfluenza, par voie intratrachéale. Après cette vaccination, les hamsters sont devenus résistants à la réplication pulmonaire [8.30].

On a beaucoup vanté la technique de l'immunisation génétique à l'aide de plasmides d'ADN mais, à vrai dire, pour l'instant elle n'a débouché sur aucun vaccin autorisé, notamment du fait que les réponses anticorps induites par les plasmides d'ADN chez la souris n'ont pas été obtenues chez l'homme (comme on dit en plaisantant, «les souris mentent ou du moins exagèrent»). Il convient néanmoins de rappeler que l'immunisation par l'ADN est efficace chez les animaux nouveau-nés [8.31 , 8.32 , 8.33 , 8.34] et que, même si les données sont discordantes, certaines études montrent que les vaccins à ADN ont la propriété de ne pas être inhibés par l'immunité maternelle. Par exemple (fig. 8.3), des souris gravides ont été immunisées par un vaccin rabique ordinaire et ensuite leurs nouveau-nés ont été immunisés par le même vaccin rabique ou par l'ADN de la glycoprotéine G de la rage. La présence d'anticorps maternels a certes diminué la réponse anticorps à l'ADN, mais sans la supprimer totalement [8.35]. L'utilisation de nouveaux adjuvants augmente l'immunogénicité des vaccins ADN.

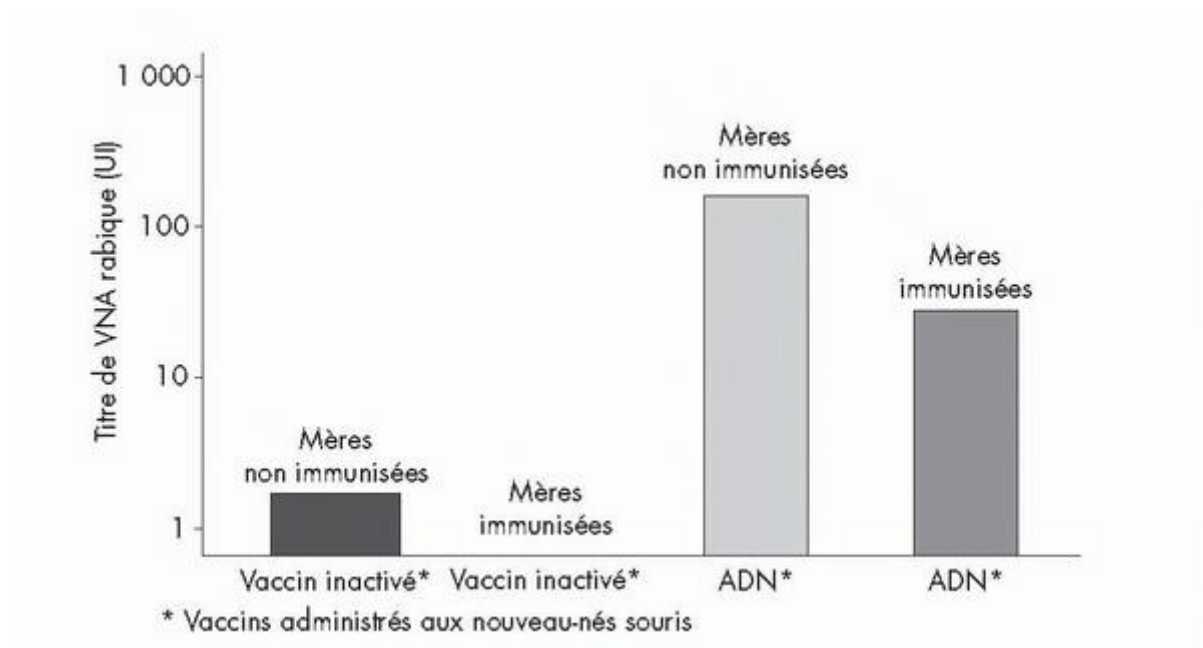


Figure 8.3 Réponse anticorps à une immunisation à la naissance par le virus de la rage inactivé ou par des plasmides d'ADN de la rage, chez des souris issues de mères non immunisées ou immunisées (d'après Wang *et al.* [8.35])

[Retour au début](#)

V Cinquième révolution-Induction de l'immunité cellulaire

À mon avis, la révolution la plus récente dans le domaine de la vaccinologie, la cinquième, est le développement de méthodes de stimulation de l'immunité cellulaire. Jusqu'ici, presque tous les vaccins protégeaient contre les germes pathogènes en neutralisant la virémie ou la réplication muqueuse par le biais de la production d'anticorps [8.36 , 8.37]. Des réponses cellulaires ne pouvaient être obtenues que par l'emploi de germes vivants atténués. Il existe désormais de nouveaux moyens d'induire une immunité cellulaire: l'emploi de vecteurs, de réplicons [8.38 , 8.39 , 8.40], d'ADN [8.41], de lipopeptides [8.42 , 8.43] et d'adjuvants qui orientent le système immunitaire en direction Th1 [8.44]. Récemment, on a proposé une autre stratégie, qui consiste à utiliser un fragment non toxique du facteur létal du charbon pour introduire des antigènes dans le cytoplasme, où ils peuvent être traités par la voie du CMH de classe I [8.45].

On peut définir les vecteurs comme des microbes atténués dans lesquels sont insérés les gènes d'un agent pathogène. Parmi les vecteurs, on trouve la vaccine et les poxvirus aviaires, le virus du vaccin de la fièvre jaune, des mutants d'adénovirus délétés, le BCG et bien d'autres organismes. En général, les vecteurs induisent des réponses cellulaires immunes puissantes, mais des réponses humores relativement faibles. Ils sont souvent excellents pour amorcer ou restimuler les deux branches du système immunitaire (humorale et cellulaire). Les études concernant le vaccin contre le cytomégalovirus (CMV) en fournissent un exemple [8.46]. Le gène de la pp65, protéine matricielle qui est le principal inducteur des lymphocytes T cytolytiques dirigés contre le CMV,

peut être placé dans un vecteur canarypox qui ne se réplique que de façon abortive chez les mammifères. Chez les 14 volontaires qui ont reçu ce produit, il est apparu une puissante activité lytique des cellules T contre des cellules infectées par le CMV (*fig. 8.4*). On peut aussi citer un autre exemple intéressant, celui de l'emploi d'une souche vaccinale atténuée 17D du vaccin contre la fièvre jaune comme vecteur pour les gènes de l'enveloppe des quatre sérotypes du virus de la dengue [8.47].

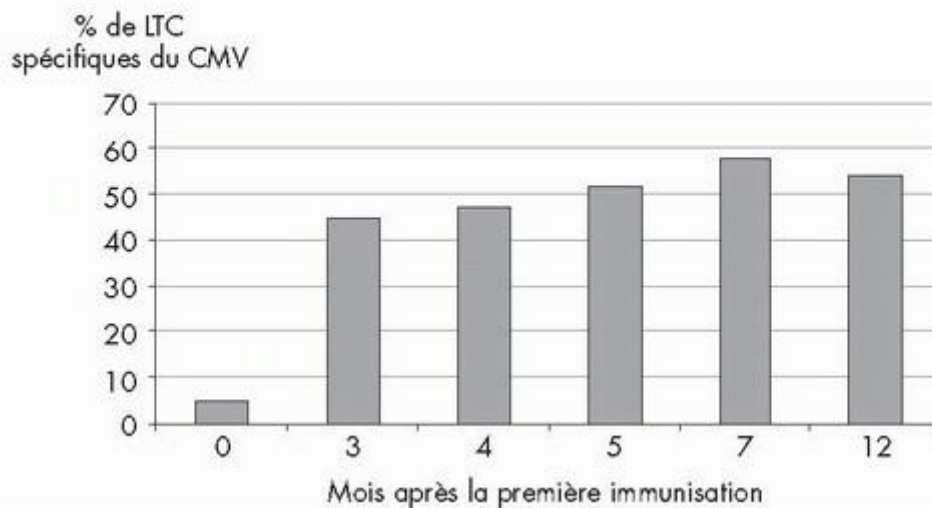


Figure 8.4 Réponse des lymphocytes T cytolytiques spécifiques du CMV après l'utilisation d'un vecteur de canarypox portant le gène de la protéine matricielle pp65 (d'après Berencsi *et al.* [8.46])

L'emploi des vecteurs est désormais à la mode pour beaucoup de vaccins expérimentaux, notamment contre le paludisme et le VIH. Dans ces cas, on utilise les vecteurs pour amorcer et restimuler, c'est-à-dire qu'on utilise d'abord un vecteur pour amorcer le système immunitaire et ensuite un autre vecteur ou une protéine pour restimuler la réponse immunitaire [8.48]. Prenons l'exemple du VIH. Ce que nous ont appris des années de vaccination expérimentale chez des primates se résume essentiellement à ceci:

- des titres élevés d'anticorps peuvent conférer une immunité contre l'infection à condition que les anticorps soient spécifiquement dirigés contre la souche «challenge»;
- l'induction de réponses T cytolytiques avant l'exposition au virus diminue la charge virale et allonge le délai d'évolution vers le Sida déclaré.

On tente actuellement d'obtenir des titres élevés d'anticorps ou de puissantes réponses cellulaires contre le VIH par un schéma de primovaccination/rappel, dans lequel la primovaccination et le rappel sont séparés par un intervalle de 1 à 3 mois. Si un amorçage par un vecteur est suivi d'un rappel par une protéine, on peut fortement augmenter les titres d'anticorps [8.49]. Les stratégies de primovaccination/rappel permettent également de renforcer l'immunité cellulaire contre le VIH. Par exemple, des singes ont subi à deux reprises une primovaccination par l'ADN codant les protéines *gag*, *pol* et *env* du VIH, et

ont ensuite reçu un seul rappel avec du MVA, un virus de la vaccine atténué portant les mêmes gènes. Ce schéma de vaccination a induit de puissantes réponses cytolytiques T contre le VIH. Après une exposition intrarectale au SHIV, il est apparu et il a persisté des charges virales élevées chez les singes non vaccinés, qui ont développé le Sida; en revanche, chez les singes vaccinés, la virémie a été supprimée et ces animaux ont survécu [8.50]. Il faut toutefois reconnaître qu'à ce jour les schémas de primovaccination/rappel n'ont pas été aussi efficaces chez l'homme que chez le singe, à l'exception du vaccin expérimental contre le paludisme [8.51].

Retour au début

VI Sixième révolution?

Il y a de nombreux candidats pour la sixième révolution. L'emploi des vaccins associés va certainement augmenter et de nombreuses combinaisons qui sont dirigées contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, la polio (vaccin inactivé) et l'hépatite B sont actuellement autorisées. De nouveaux adjuvants, notamment des cytokines, sont susceptibles de remplacer les sels d'aluminium [8.52]. Il se peut que la génétique inverse permette de développer de meilleurs vaccins contre la grippe et le virus respiratoire syncytial [8.53 , 8.54 , 8.55]. Les *microarrays* d'ADN nous permettront peut-être d'identifier les protéines de la virulence susceptibles d'être utilisées comme facteurs immunogènes [8.56]. De même, il se peut que la protéomique nous permette d'identifier les protéines des membranes bactériennes susceptibles d'être utilisées comme vaccins [8.57].

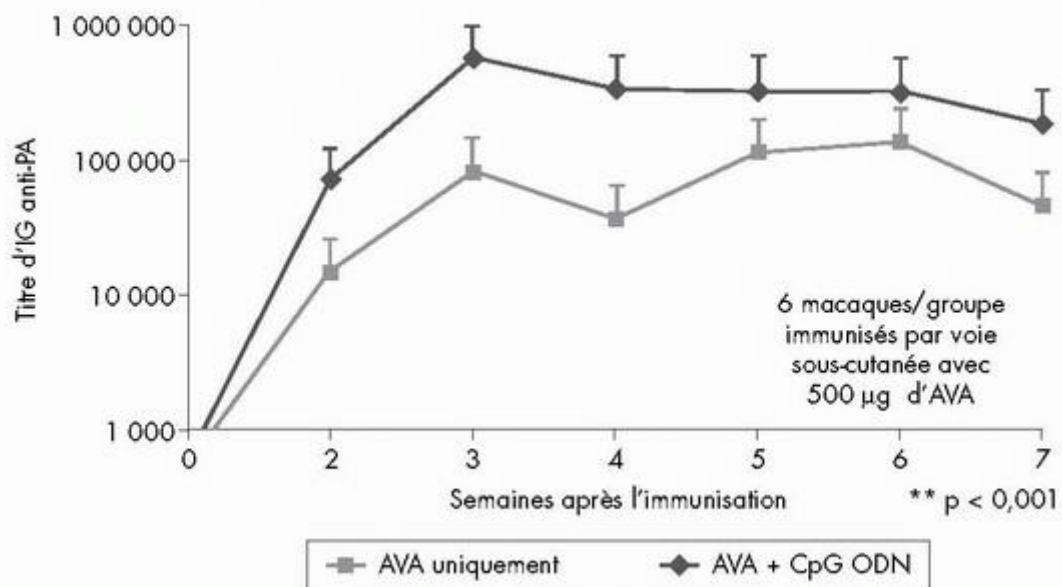


Figure 8.5 Chez les macaques rhésus, les oligodinuéotides CpG stimulent l'immunogénicité du vaccin adsorbé contre le charbon (AVA) (adapté à partir des données de Klinman *et al.* [8.59])

Jusqu'ici, nous n'avons pas essayé de tirer profit du système immunitaire ancien inné pour induire une protection plus rapide. À ce propos, il est intéressant de

noter que les oligodinucléotides CpG, qui stimulent l'immunité innée, agissent également comme adjuvants de l'immunité adaptative [8.58 , 8.59]. La *figure 8.5* en présente un exemple: des oligodinucléotides CpG non méthylés ont stimulé l'immunité induite par le vaccin du charbon.

La «vaccinologie inverse» est un autre candidat séduisant pour la sixième révolution. Ce terme, forgé par Rino Rappuoli, désigne le processus qui consiste à identifier des candidats vaccins par l'analyse du génome microbien [8.60]. Les *microarrays* et la protéomique jouent un rôle complémentaire dans ce processus.

À l'avenir, nous allons certainement élargir nos groupes cibles pour la vaccination. Nous insisterons plus sur la vaccination des adolescents, sur les vaccins spécifiquement conçus pour les adultes, les patients hospitalisés et les femmes enceintes, à condition que les obstacles légaux puissent être surmontés.

On va également développer des vaccins dirigés contre des maladies non infectieuses [8.61]. Pour celles-ci, les données expérimentales et certaines études cliniques sont prometteuses. On pourrait induire une tolérance aux autoantigènes chez les diabétiques grâce à une immunisation et à une modulation de la présentation de l'antigène [8.62]. On a développé un vaccin contraceptif reposant sur une immunisation contre la gonadotrophine chorionique et l'hormone lutéinisante [8.63]. On a réussi à bloquer le passage de la cocaïne et de la nicotine du sang vers le cerveau en induisant des anticorps [8.64]. Étant donné que *Streptococcus mutans* est responsable de nombreuses caries dentaires, une immunisation contre les protéines d'adhésion ou la glucosyltransférase du germe pourrait avoir un effet préventif [8.65]. Dans le cas du cancer, la découverte des oncogènes ouvre la voie à des vaccinations préventives [8.66].

On réalisera aussi des vaccinations thérapeutiques contre des infections virales telles que VIH et papillomavirus humain [8.67 , 8.68]. Dans le cas du VIH, l'immunisation vise à allonger les périodes sans traitement antiviral en réveillant les réponses immunitaires pour contrôler la virémie [8.69 , 8.70].

Quel est donc mon choix pour la sixième révolution? Bien que tous les éléments que je viens de mentionner puissent être candidats, je propose qu'il s'agisse des nouveaux systèmes d'administration.

Retour au début

VII Nouveaux systèmes d'administration

Pour diverses raisons pratiques et théoriques, il est évident que nous avons besoin de méthodes d'immunisation qui permettent de se passer d'une injection avec seringue et aiguille [8.71 , 8.72]. Nous pouvons envisager la voie intranasale, l'aérosol, la voie transcutanée, la voie orale et la voie rectale. Nous avons déjà vu plus haut le vaccin grippal vivant intranasal. On peut aussi administrer par voie intranasale des antigènes tués, à condition d'ajouter des adjuvants tels que les protéines de la membrane externe de méningocoques B,

la toxine labile de *E. coli* ou des liposomes [8.73]. La voie intranasale offre l'avantage de stimuler les réponses immunes locales dans l'appareil génital, ce qui ouvre la voie à son utilisation contre les infections sexuellement transmissibles. En effet, l'administration de vaccins contre le papillomavirus en aérosol semble possible [8.74].

On s'intéresse aussi actuellement aux aérosols pour les vaccins déjà autorisés. Albert Sabin a recommandé d'administrer le vaccin contre la rougeole en aérosol [8.75] et, au début du développement du vaccin contre la rubéole RA 27/3, nous avons démontré que la vaccination par gouttes nasales était possible [8.76]. Des chercheurs mexicains ont associé rougeole et rubéole dans un aérosol [8.77]. Pour la rougeole, les résultats ont été meilleurs qu'avec un vaccin sous-cutané, alors que pour la rubéole, l'immunogénicité des deux vaccins a été équivalente, comme le montre le *tableau 8.3* . L'administration en aérosol permet d'éviter les injections et convient tout particulièrement pour les campagnes de vaccination dans les pays en voie de développement.

Tableau 8.3 Séroconversion après vaccination simultanée contre la rougeole et la rubéole sous forme d'aérosol (d'après Sepulveda-Amor

	Nombre de sujets avec séroconversion/nombre de vaccinations (%)	
	Rougeole/Rubéole SC	Rougeole/Rubéole en aérosol
Rougeole	103/125 (82)	85/86 (99)
Rubéole	168/169 (99)	134/136 (99)

Le vaccin transcutané serait utile dans tous les pays. Il existe diverses techniques de vaccination transcutanée: patchs d'antigène, pulvérisation épidermique de poudre à travers la peau, micro-aiguilles et vecteurs viraux. Avec toutes ces techniques, il faut que l'antigène traverse le *stratum corneum* grâce à la réalisation d'une abrasion ou à l'emploi d'immunostimulants locaux. Il faut aussi la présence de cellules de Langerhans dans le derme pour que ces cellules puissent capter les antigènes et les transporter vers les ganglions lymphatiques, comme l'indique la *figure 8.6* [8.78 , 8.79 , 8.80]. Des études de l'immunisation transcutanée contre le charbon chez la souris ont montré que les patchs cutanés étaient supérieurs aux injections intramusculaires [8.81]. L'immunisation contre la grippe par application d'une poudre sur l'épiderme s'est avérée efficace chez le singe [8.82].

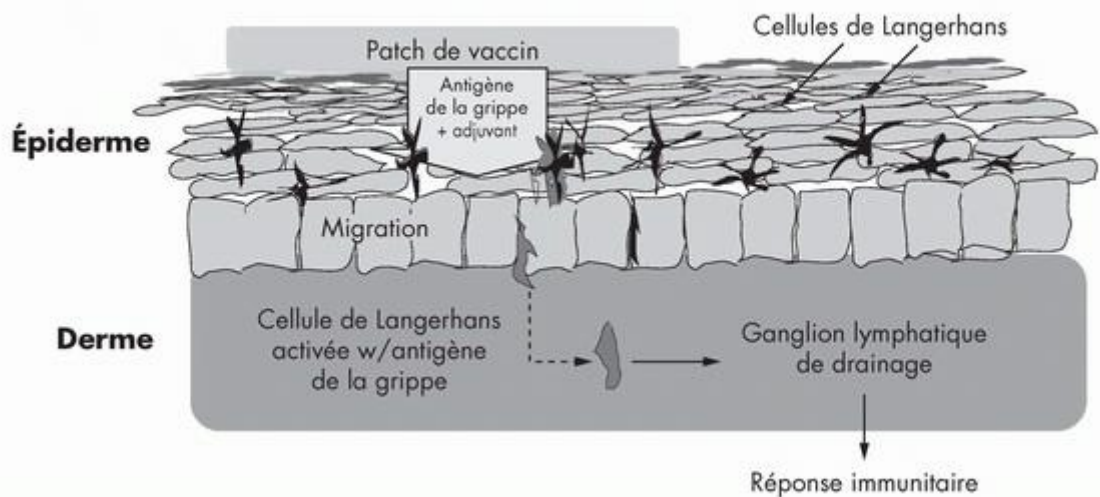


Figure 8.6 Immunisation transcutanée: application de l'antigène et de l'adjuvant par l'intermédiaire d'un patch (avec l'aimable autorisation de G. Glenn, IOMAI, Corp.)

Les micro-aiguilles tapissées d'antigène constituent une autre méthode simple pour introduire l'antigène à travers l'épiderme, comme l'illustre la *figure 8.7* (Matriano, communication personnelle, 2004). Un autre système de micro-aiguille, mis au point par la société Becton-Dickinson, consiste en une seule très petite aiguille fixée à une seringue (*fig. 8.8*) et tapissée de vaccin contre l'hépatite B. Ce dispositif a ensuite été comparé aux autres voies d'administration [8.83] (*fig. 8.9*). C'est avec la micro-aiguille que les titres d'anticorps ont été les plus élevés. On peut également faire diffuser des vecteurs viraux à travers la peau, où ils expriment des protéines intéressantes pour la vaccination [8.84].

À propos de l'immunisation orale, je citerai ici les importantes recherches concernant les plantes rendues transgéniques, en vue de l'obtention d'antigènes pour des vaccins. Ainsi, dans une expérience, des souris ont d'abord reçu une dose d'ADNc codant l'hémagglutinine (HA) du virus de la rougeole puis un rappel de protéine HA, administré par voie orale dans des extraits végétaux transgéniques [8.85]. Le rappel oral a permis d'obtenir des titres élevés d'anticorps contre la rougeole, titres qui ont persisté longtemps. L'intérêt potentiel de l'immunisation orale, même seulement pour les rappels, est évident dans les pays en voie de développement.

Application transdermique Macroflux[®]

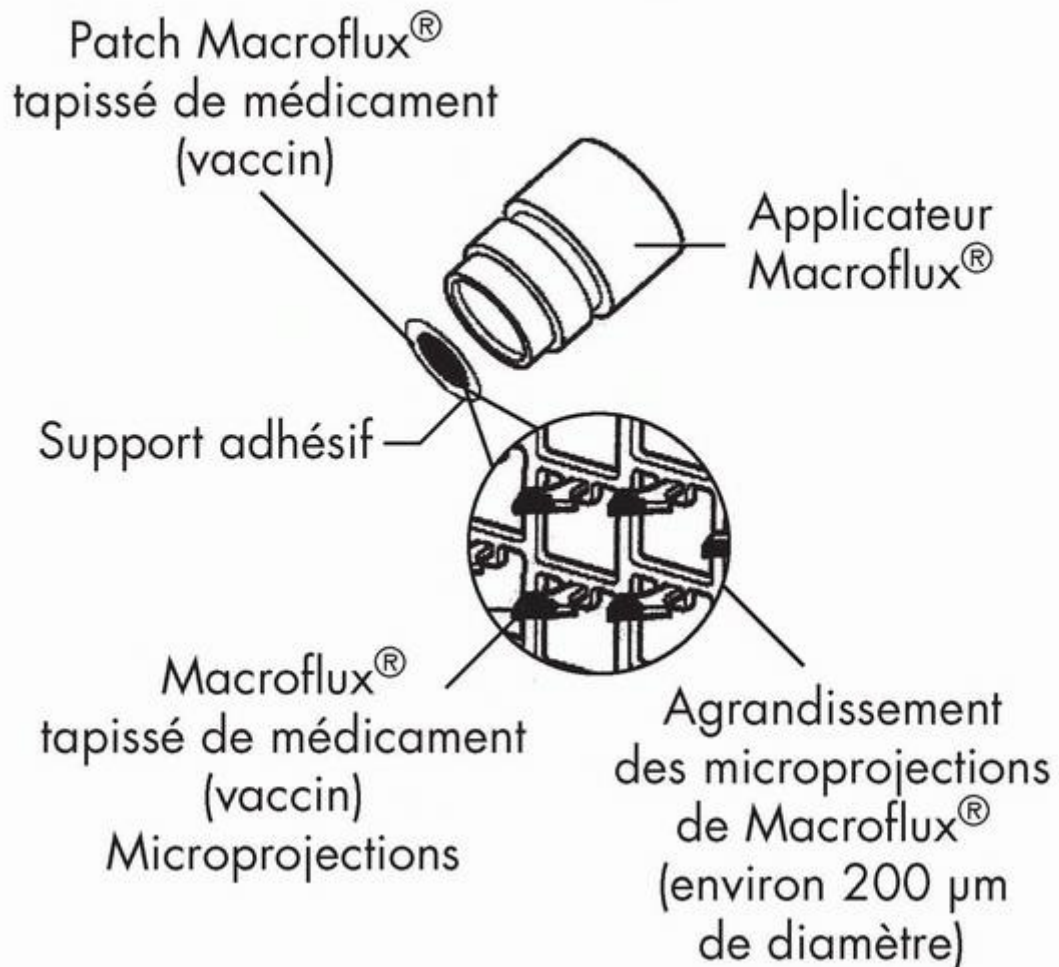


Figure 8.7 Système de micro-aiguille conçu par Alza Corp. (avec l'aimable autorisation de J. Matriano)



Figure 8.8 Système de micro-aiguille conçu par Becton-Dickinson (avec l'aimable autorisation de J. Mikzta)

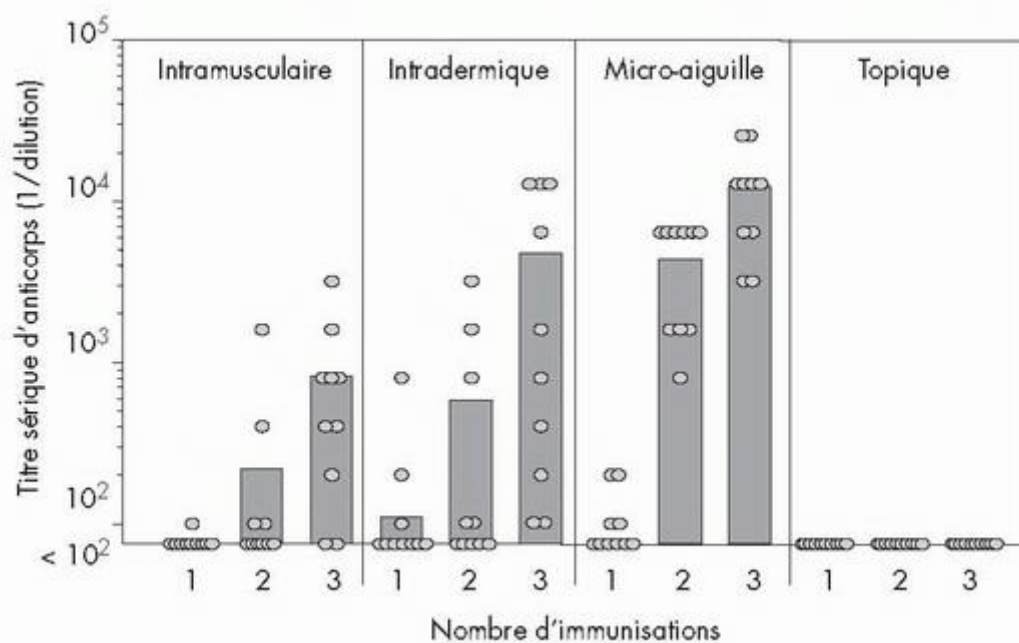


Figure 8.9 Réponses anticorps au vaccin par l'ADN du virus de l'hépatite B, chez les souris, en fonction des modalités d'administration: comparaison entre la micro-aiguille et les autres voies d'administration (d'après Mikszta *et al.* [8.83])

[Retour au début](#)

Conclusion

Il est toujours difficile de faire des prévisions, mais tous les candidats susmentionnés pour la sixième révolution sont envisageables. Néanmoins, l'avenir nous réserve aussi de nombreux problèmes pour la vaccination. Le nombre de fabricants de vaccins a diminué pour de multiples raisons, notamment les risques élevés attachés au développement de produits biologiques. Les fabricants sont en outre découragés par le fait que les autorités ont tendance à appliquer le «principe de précaution». À cet égard, les législateurs ne font que répondre à l'aversion de la société contre la prise de risque, mais il en résulte une augmentation des coûts de développement, qui atteignent actuellement en moyenne 300 à 800 millions de dollars par vaccin, de sorte qu'il y en a moins. Il est également préoccupant que les parents aient de plus en plus tendance à récuser le contrat social de la vaccination, parce qu'ils ont des idées fausses.

Avec les vaccins, il y a des problèmes d'innocuité qui sont réels et d'autres qui sont faux. Pour pouvoir les distinguer les uns des autres, il nous faut plus d'études épidémiologiques de fond et de meilleurs essais de phase 4. Il est en outre absolument capital de comprendre que la nouvelle technologie des vaccins reste inopérante si ces vaccins ne sont pas recommandés par les autorités, souhaités par le public et acceptés par le sujet à vacciner.

J'espère que cet article encouragera de jeunes médecins à pénétrer dans le domaine de la vaccinologie, dans lequel la science et l'intérêt public sont réunis comme en nul autre domaine. Les maladies non encore contrôlées par les vaccins sont nombreuses et il apparaît sans cesse de nouvelles maladies infectieuses, par le biais de mutations, de recombinaisons, de transferts entre espèces et d'autres mécanismes. Il y a beaucoup à faire, mais au moins nous disposons de multiples outils et nous pouvons être certains que les révolutions passées en engendreront de nouvelles.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[8.1] Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders (Elsevier, Inc.), 2004: 1-15. Cité ici

[8.2] Pasteur L. Presentation to the French Academy of Science, 1880: 4-26. Cité ici

[8.3] Salmon DE. Proc Am Assoc Adv Sci Meeting, 1886: 266. Cité ici

[8.4] MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants. A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283: 2795-801. Cité ici

- [8.5] Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 429-35. Cité ici
- [8.6] Maassab HF. Adaptation and growth characteristics of influenza virus at 25 degrees C. *Nature* 1967; 213: 612-4. Cité ici
- [8.7] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12. Cité ici
- [8.8] Lee MS, Yang CF. Cross-reactive H1N1 antibody responses to a live attenuated influenza vaccine in children: implication for selection of vaccine strains. *J Infect Dis* 2003; 188: 1362-6. Cité ici
- [8.9] Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB et al. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A (H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 65-73. Cité ici
- [8.10] Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ et al. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 305-11. Cité ici
- [8.11] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75. Cité ici
- [8.12] Kramarz P, France EK, Destefano F et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 410-6. Cité ici
- [8.13] Clark HF, Offit PA, Ellis RW et al. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 1): S73-S80. Cité ici
- [8.14] Clark HF, Borian FE, Plotkin SA. Immune protection of infants against rotavirus gastroenteritis by a serotype 1 reassortant of bovine rotavirus WC3. *J Infect Dis* 1990; 161: 1099-104. Cité ici
- [8.15] Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144: 184-90. Cité ici
- [8.16] Vesikari T, Clark HF, Offit P et al. The effect of dose and composition of a pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq™) upon safety, efficacy, and immunogenicity in healthy infants. 22nd Annual Meeting ESPID, Tampere,

Finland 2004; 31: 16 (Abstract). Cité ici

[8.17] Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998; 16: 381-7. Cité ici

[8.18] Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ et al. Synthesis and assembly of hepatitis-B virus surface-antigen particles in yeast. *Nature* 1982; 298: 347-50. Cité ici

[8.19] Fikrig E, Barthold SW, Kantor FS et al. Protection of mice against the Lyme disease agent by immunizing with recombinant OspA. *Science* 1990; 250: 553. Cité ici

[8.20] Barnard JP, Friedlander AM. Vaccination against anthrax with attenuated recombinant strains of *Bacillus anthracis* that produce protective antigen. *Infect Immun* 1999; 67: 562-7. Cité ici

[8.21] Kirnbauer R, Booy R, Cheng F, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180-4. Cité ici

[8.22] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nature Rev* 2004; 2: 343-7. Cité ici

[8.23] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51. Cité ici

[8.24] Kawana K, Yasugi T, Kanda T et al. Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine* 2003; 21: 4256-60. Cité ici

[8.25] Warfield KL, Bosio CM, Welcher BC et al. Ebola virus-like particles protect from lethal Ebola virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15889-94. Cité ici

[8.26] Kinney RM, Butrapet S, Chang GJ et al. Construction of infectious cDNA clones for dengue 2 virus: strain 16681 and its attenuated vaccine derivative, strain PDK-53. *Virology* 1997; 230: 300-8. Cité ici

[8.27] Huang CY, Butrapet S, Tsuchiya KR, Bhamarapravati N, Gubler DJ, Kinney RM. Dengue 2 PDK-53 virus as a chimeric carrier for tetravalent dengue vaccine development. *J Virol* 2003; 77: 11436-47. Cité ici

[8.28] Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2003; 71: 1672-9. Cité ici

[8.29] Durbin AP, Karron RA. Progress in the development of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus vaccines. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1668-77. Cité ici

[8.30] Plotkin SA. Vaccines, vaccination, and vaccinology. *J Infect Dis* 2003; 187: 1349-59. Cité ici

[8.31] Reddy ST, Ertl HC. The potential use of DNA vaccines for neonatal immunization. *Curr Opin Mol Ther* 1999; 1: 22-9. Cité ici

[8.32] Hassett DE, Zhang J, Whitton JL. Neonatal DNA immunization with a plasmid encoding an internal viral protein is effective in the presence of maternal antibodies and protects against subsequent viral challenge. *J Virol* 1997; 71: 7881-8. Cité ici

[8.33] Bot A, Antohi S, Bot S, Garcia-Sastre A, Bona C. Induction of humoral and cellular immunity against influenza virus by immunization of newborn mice with a plasmid bearing a hemagglutinin gene. *Int Immunol* 1997; 9: 1641-50. Cité ici

[8.34] Wang Y, Xiang Z, Pasquini S, Ertl HC. Immune response to neonatal genetic immunization. *Virology* 1997; 228: 278-84. Cité ici

[8.35] Wang Y, Xiang Z, Pasquini S, Ertl HC. Effect of passive immunization or maternally transferred immunity on the antibody response to a genetic vaccine to rabies virus. *J Virol* 1998; 72: 1790-6. Cité ici

[8.36] Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases. *CR Acad Sci III* 1999; 322: 943-51. Cité ici

[8.37] Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 63-75. Cité ici

[8.38] Liljestrom P, Garoff H. A new generation of animal cell expression vectors based on the Semliki Forest virus replicon. *Biotechnology (NY)* 1991; 9: 1356-61. Cité ici

[8.39] Rayner JO, Dryga SA, Kamrud KI. Alphavirus vectors and vaccination. *Rev Med Virol* 2002; 12: 279-96. Cité ici

[8.40] Perri S, Greer CE, Thudium K et al. An alphavirus replicon particle chimera derived from venezuelan equine encephalitis and sindbis viruses is a potent genebased vaccine delivery vector. *J Virol* 2003; 77: 10394-403. Cité ici

[8.41] Robinson HL. Nucleic acid vaccines: an overview. *Vaccine* 1997; 15: 785-7. Cité ici

[8.42] Gahery-Segard H, Pialoux G, Figueiredo S et al. Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine: characterization of CD8⁺-T-cell epitopes recognized. *J Virol* 2003; 77: 11220-31. Cité ici

[8.43] BenMohamed L, Wechsler SL, Nesburn AB. Lipopeptide vaccines: yesterday, today, and tomorrow. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 425-31. Cité ici

- [8.44] Moingeon P, Haensler J, Lindberg A. Towards the rational design of Th1 adjuvants. *Vaccine* 2001; 19: 4363-72. Cité ici
- [8.45] Shaw CA, Starnbach MN. Using modified bacterial toxins to deliver vaccine antigens. *ASM News* 2003; 69: 384-9. Cité ici
- [8.46] Berencsi K, Gyulai Z, Gonczol E et al. A canarypox vector-expressing cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 induces long-lasting cytotoxic T cell responses in human CMV-seronegative subjects. *J Infect Dis* 2001; 183: 1171-9. Cité ici
- [8.47] Guirakhoo F, Pugachev K, Zhang Z et al. Safety and efficacy of chimeric yellow Fever-dengue virus tetravalent vaccine formulations in nonhuman primates. *J Virol* 2004; 78: 4761-75. Cité ici
- [8.48] Excler JL, Plotkin S. The prime-boost concept applied to HIV preventive vaccines. *AIDS* 1997; 11 (Suppl A): S127-S137. Cité ici
- [8.49] Pialoux G, Excler JL, Riviere Y et al. A prime-boost approach to HIV preventive vaccine using a recombinant canarypox virus expressing glycoprotein 160 (MN) followed by a recombinant glycoprotein 160 (MN/LAI). The AGIS Group, and Agence nationale de recherche sur le SIDA. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11: 373-81. Cité ici
- [8.50] Amara RR, Villinger F, Altman JD et al. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine. *Vaccine* 2002; 20: 1949-55. Cité ici
- [8.51] Moore AC, Hill AV. Progress in DNA-based heterologous prime-boost immunization strategies for malaria. *Immunol Rev* 2004; 199: 126-43. Cité ici
- [8.52] Pink JR, Kieny MP. 4th meeting on Novel Adjuvants Currently in/close to Human Clinical Testing World Health Organization - Organisation mondiale de la santé, Fondation Mérieux, Annecy, France, 23-25, June 2003. *Vaccine* 2004; 22: 2097-102. Cité ici
- [8.53] Palese P, Garcia-Sastre A. Influenza vaccines: present and future. *J Clin Invest* 2002; 110: 9-13. Cité ici
- [8.54] Neumann G, Watanabe T, Ito H et al. Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9345-50. Cité ici
- [8.55] Murphy BR, Collins PL. Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics. *J Clin Invest* 2002; 110: 21-7. Cité ici
- [8.56] Dhiman N, Bonilla R, O'Kane DJ, Poland GA. Gene expression microarrays: a 21st century tool for directed vaccine design. *Vaccine* 2001; 20: 22-30. Cité ici
- [8.57] Moxon R, Rappuoli R. Bacterial pathogen genomics and vaccines. *Br Med*

Bull 2002; 62: 45-58. Cité ici

[8.58] Klinman DM. Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 249-58. Cité ici

[8.59] Klinman DM, Xie H, Little SF, Currie D, Ivins BE. CpG oligonucleotides improve the protective immune response induced by the anthrax vaccination of rhesus macaques. *Vaccine* 2004; 22: 2881-6. Cité ici

[8.60] Capecchi B, Serruto D, Adu-Bobie J, Rappuoli R, Pizza M. The genome revolution in vaccine research. *Curr Issues Mol Biol* 2004; 6: 17-27. Cité ici

[8.61] Mettens P, Monteyne P. Life-style vaccines. *Br Med Bull* 2002; 62: 175-86. Cité ici

[8.62] Petrovsky N, Silva D, Schatz DA. Vaccine therapies for the prevention of type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 575-82. Cité ici

[8.63] Singh M, Das SK, Suri S, Singh O, Talwar GP. Regain of fertility and normality of progeny born during below protective threshold antibody titers in women immunized with the HSD-hCG vaccine. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 395-8. Cité ici

[8.64] Kantak KM, Collins SL, Lipman EG, Bond J, Giovanoni K, Fox BS. Evaluation of anticocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 251-62. Cité ici

[8.65] Koga T, Oho T, Shimazaki Y, Nakano Y. Immunization against dental caries. *Vaccine* 2002; 20: 2027-44. Cité ici

[8.66] Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 630-41. Cité ici

[8.67] Vandepapeliere P. Therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 353-67. Cité ici

[8.68] Hallez S, Simon P, Maudoux F et al. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 642-50. Cité ici

[8.69] Markowitz M, Jin X, Hurley A et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis* 2002; 186: 634-43. Cité ici

[8.70] Buckner C, Gines LG, Saunders CJ et al. Priming B cell-mediated anti-HIV envelope responses by vaccination allows for the long-term control of infection in macaques exposed to a R5-tropic SHIV. *Virology* 2004; 320: 167-80. Cité ici

- [8.71] Clements CJ, Aguado MT, Jodar L. Technologies to improve immunisation safety. *Drug Saf* 2001; 24: 1019-26. Cité ici
- [8.72] Moingeon P, de Taisne C, Almond J. Delivery technologies for human vaccines. *Br Med Bull* 2002; 62: 29-44. Cité ici
- [8.73] Jones T, Allard F, Cyr SL et al. A nasal proteosome influenza vaccine containing baculovirus-derived hemagglutinin induces protective mucosal and systemic immunity. *Vaccine* 2003; 21: 3706-12. Cité ici
- [8.74] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 343-7. Cité ici
- [8.75] Sabin AB. My last will and testament on rapid elimination and ultimate global eradication of poliomyelitis and measles. *Pediatrics* 1992; 90: 162-9. Cité ici
- [8.76] Plotkin SA, Ingalls TH, Farquhar JD, Katz M. Intranasally administered rubella vaccine. *Lancet* 1968; 2: 934-7. Cité ici
- [8.77] Sepulveda-Amor J, Valdespino-Gomez JL, Garcia-Garcia ML et al. A randomized trial demonstrating successful boosting responses following simultaneous aerosols of measles and rubella (MR) vaccines in school age children. *Vaccine* 2002; 20: 2790-5. Cité ici
- [8.78] Hammond SA, Guebre-Xabier M, Yu J, Glenn GM. Transcutaneous immunization: an emerging route of immunization and potent immunostimulation strategy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001; 18: 503-26. Cité ici
- [8.79] Glenn GM, Kenney RT, Ellingsworth LR, Frech SA, Hammond SA, Zoetewij JP. Transcutaneous immunization and immunostimulant strategies: capitalizing on the immunocompetence of the skin. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 253-67. Cité ici
- [8.80] Tierney R, Beignon AS, Rappuoli R, Muller S, Sesardic D, Partidos CD. Transcutaneous immunization with tetanus toxoid and mutants of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin as adjuvants elicits strong protective antibody responses. *J Infect Dis* 2003; 188: 753-8. Cité ici
- [8.81] Matyas GR, Friedlander AM, Glenn GM, Little S, Yu J, Alving CR. Needle-free skin patch vaccination method for anthrax. *Infect Immun* 2004; 72: 1181-3. Cité ici
- [8.82] Chen D, Endres R, Maa YF et al. Epidermal powder immunization of mice and monkeys with an influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 2830-6. Cité ici
- [8.83] Mikszta JA, Alarcon JB, Brittingham JM, Sutter DE, Pettis RJ, Harvey NG. Improved genetic immunization via micromechanical disruption of skin-barrier function and targeted epidermal delivery. *Nat Med* 2002; 8: 415-9. Cité ici

[8.84] Shi Z, Zeng M, Yang G et al. Protection against tetanus by needle-free inoculation of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous vaccines. *J Virol* 2001; 75: 11474-82. Cité ici

[8.85] Webster DE, Cooney ML, Huang Z et al. Successful boosting of a DNA measles immunization with an oral plant-derived measles virus vaccine. *J Virol* 2002; 76: 7910-2. Cité ici

Chapitre 9 Évolution Épidémiologique des Maladies à Prévention Vaccinale

Pierre Bégué

Points essentiels

Les vaccins apportent un bénéfice évident de santé publique en réduisant les maladies infectieuses prévenues et leurs complications, voire en les éliminant complètement. Cependant, on observe pour certains vaccins, et avec le recul, une transformation de l'épidémiologie des maladies. Après une raréfaction de la pathologie, on peut, dans des délais variables selon les vaccins, assister à une transformation de l'épidémiologie, qui oblige à corriger les schémas vaccinaux de départ. Seule une surveillance très attentive permet de prendre les décisions adaptées.

Pour certains vaccins, l'évolution est simple, linéaire, vers l'élimination ou le contrôle de la maladie, à condition que la couverture vaccinale soit suffisante. C'est le cas actuellement des vaccins contre le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite B. En revanche, pour beaucoup de vaccins récents, l'épidémiologie se modifie, principalement par un glissement de la courbe des âges de ces maladies vers l'âge adulte. Les vaccins rougeole, rubéole, oreillons en sont l'exemple type dans la plupart des pays du monde, du fait de l'insuffisance de la couverture vaccinale ou de l'absence d'une deuxième dose. La résurgence de la coqueluche se caractérise aussi par l'apparition de cas de coqueluche chez les adultes jeunes, contaminant les nouveau-nés ou les petits nourrissons non vaccinés. Cette situation n'est pas due à la mauvaise couverture vaccinale mais à l'absence de rappels tardifs chez l'adolescent et l'adulte, rappels en train de se mettre en place. Les vaccins polysaccharidiques conjugués récents (Hib, pneumocoque, méningocoque) provoquent tous une disparition du portage nasopharyngé de ces bactéries, dont la circulation dans la population est interrompue: il en résulte une diminution importante des rappels naturels.

Il s'y ajoute d'autres facteurs modifiant l'épidémiologie: interférences vaccinales pour certains vaccins combinés, imperfection prolongée du programme vaccinal qui crée une juxtaposition de populations à immunité très variée et une circulation prolongée du micro-organisme dans la région. Chaque pays peut donc connaître des situations très différentes.

En conclusion, une surveillance épidémiologique très attentive et de haut niveau est aujourd'hui primordiale pour la conduite de toute politique vaccinale: surveillance des maladies, des germes, séro-épidémiologie des populations, et cela à l'échelon national mais aussi international, grâce à des réseaux. L'absence de surveillance épidémiologique risquerait en effet de conduire à des échecs regrettables: par exemple, rougeole de l'adulte, ou redémarrage de l'infection (*Haemophilus influenzae* en Angleterre). Ces échecs sont toujours préjudiciables à la confiance de la société dans la vaccination.

Le bénéfice des vaccinations n'est plus à démontrer, tant pour l'individu que pour la collectivité. Cependant, malgré un effet immédiat favorable sur l'incidence d'une maladie infectieuse, tout n'est pas gagné à ce jour.

L'observation attentive de ces dernières décennies révèle une modification évidente de l'épidémiologie pour la plupart des maladies contre lesquelles on vaccine. Or, si les vaccins sont plutôt mal connus du praticien, le retentissement de l'utilisation de ces vaccins sur l'épidémiologie est encore davantage ignoré ou sous-évalué. Il est néanmoins urgent que l'ensemble des médecins et aussi du public connaissent les exigences pour la réussite d'une vaccination généralisée, afin qu'elle soit une source de progrès pour tous.

I Évolution d'une maladie contagieuse sous l'effet de la vaccination

A Notions d'éradication, d'élimination, de contrôle

La vaccination est souvent associée à un espoir d'éradication de la maladie dans l'esprit des médecins et de la population. Or, l'analyse de chaque situation est nécessaire pour comprendre les possibilités qu'offre réellement un vaccin sur le devenir d'une maladie. Il faut en effet distinguer trois modalités évolutives très différentes: l'éradication, l'élimination et le contrôle.

L'*éradication* est la réduction permanente à l'échelle mondiale d'une infection au taux zéro, ce qui suppose que l'on surveille activement la maladie. C'est le cas de la variole, pour laquelle une action mondiale a été mise en place. Aucune action ne doit être poursuivie «de type préventif» après la certification de l'éradication, puisqu'il y a bien disparition définitive et confirmée de l'agent infectieux. L'*élimination* est également la réduction permanente à zéro d'une maladie, obtenue de la même façon, mais limitée à une région ou un pays. Cette situation suppose qu'une action de surveillance et de prévention soit ensuite poursuivie pour maintenir l'acquis et éviter la réimplantation du germe, qui continue à circuler dans d'autres régions, parfois voisines: c'est le cas pour la poliomyélite ou pour la rougeole. Enfin, le *contrôle* est une réduction parfois proche de l'élimination mais qui implique de maintenir une action permanente pour que le germe, qui circule toujours dans le pays, ne puisse réinfecter la population [9.1]. Ces trois situations dépendent de la physiopathologie des maladies infectieuses, de leur réservoir, du mode de transmission, et il n'y a pas de passage obligatoire d'une situation vers l'autre. Les maladies que l'on peut espérer éliminer ou éradiquer sont des maladies humaines, n'ayant pas d'autre réservoir que l'homme malade. Seule la variole est à ce jour éradiquée dans le monde. On peut espérer l'éradication prochaine de la poliomyélite, déjà éliminée de plusieurs régions: Europe, Amériques, Pacifique Ouest. La rougeole ou la rubéole pourraient être théoriquement éradiquées, ainsi que l'hépatite B.

B Évolution globale

Lorsqu'on applique une vaccination de masse pour une maladie transmissible interhumaine, on constate dans un premier temps un effondrement du nombre des cas et une rareté de la maladie pendant de nombreuses années. Ce phénomène, souvent appelé «lune de miel» par les épidémiologistes, est dû en général à l'équilibre entre des sujets bien vaccinés et ceux qui ont eu la maladie récemment, ces deux populations possédant des anticorps suffisants pour limiter la circulation de l'agent pathogène.

Au bout d'un certain nombre d'années, la situation peut se déséquilibrer avec la

coexistence de plusieurs catégories d'individus: les sujets bien protégés par le vaccin, les anciens vaccinés qui n'ont plus d'anticorps ou qui n'ont pas répondu aux vaccins, les anciens malades qui ont perdu leurs anticorps faute de rappel «naturel», les nonvaccinés qui ne rencontrent plus l'agent pathogène.

C Diminution du rappel naturel

La disparition ou la raréfaction de la maladie a pour conséquence logique la faible fréquence des contacts avec le virus ou la bactérie: de ce fait, les rappels naturels tendent à s'espacer ou à être absents, et l'immunité «naturelle» s'affaiblit, cause d'une baisse importante ou d'une disparition des anticorps protecteurs: l'effet de «relance» n'existe plus. L'immunité due à la maladie n'est donc peut-être pas aussi durable qu'on l'avait cru jusqu'à présent.

D Éclosion des formes atypiques et des formes tardives

Plusieurs phénomènes épidémiologiques sont éventuellement possibles sous l'effet des vaccinations:

- la persistance de foyers ou poches épidémiques: pour certaines maladies, la couverture vaccinale insuffisante laisse persister la circulation de l'agent pathogène, créant ainsi de petits foyers épidémiques qui concernent les sujets réceptifs;
- un vieillissement des sujets réceptifs: les maladies surviennent également et de plus en plus préférentiellement chez des adolescents ou des adultes, qui auront en général des formes plus graves;
- la modification des maladies dans leur répartition d'âge et dans leurs symptômes: formes de très jeunes nourrissons non vaccinés et non protégés par les anticorps maternels, formes de l'adolescent et de l'adulte plus graves, formes atténuées atypiques peu identifiables mais augmentant la diffusion de la maladie. Il est difficile de généraliser davantage, car chaque maladie a son épidémiologie propre et chaque vaccin une immunité particulière: c'est la conjonction des deux qui confère tel ou tel visage aux modifications cliniques des maladies.

II Surveillance des maladies à prévention vaccinale

Les connaissances que l'on possède sur l'évolution de certaines maladies transmissibles sous l'influence des vaccins sont dues à la qualité de leur surveillance dans quelques pays (États-Unis, Grande-Bretagne, pays scandinaves). Aujourd'hui, il est apparu indispensable de disposer d'un système de veille épidémique performant pour déceler des foyers d'épidémies ou des modifications des maladies. Grâce à cette surveillance active, les schémas vaccinaux peuvent être éventuellement modifiés: cela a permis, par exemple, de reconnaître la nécessité d'une deuxième dose de vaccin triple rougeolerubéole-oreillons ou des rappels tardifs de la vaccination contre la coqueluche. Un réseau européen de surveillance existe maintenant pour plusieurs maladies infectieuses et leurs vaccinations. Nous en retrouverons certains résultats dans les exposés concernant les vaccins spécifiques.

III Vaccination contre la rougeole

Cette vaccination est exemplaire pour aborder les relations entre l'application d'un programme vaccinal et les modifications de l'épidémiologie d'une maladie. C'est pourquoi nous développerons particulièrement ce sujet, dont beaucoup d'aspects sont applicables à d'autres vaccins.

A Difficultés de la vaccination contre la rougeole: explications

Les vaccins disponibles depuis 1963 contre la rougeole sont efficaces, puisque tous les pays qui les utilisent constatent une diminution spectaculaire des cas de rougeole, des décès et des complications les plus redoutables. Cependant beaucoup de pays, y compris les pays industrialisés, éprouvent de grandes difficultés à éliminer la rougeole. La vaccination contre la rougeole est très efficace et, en théorie, une seule injection devrait suffire pour l'éliminer puisque son réservoir est purement humain. Mais la rougeole possède un taux d'infectiosité supérieur à celui de la varicelle et des oreillons, ce qui nécessite une couverture vaccinale d'au moins 95%. Une deuxième difficulté est l'absence de réponse sérologique chez 5%, voire davantage, des nourrissons correctement vaccinés après 12 mois. La nécessité d'une deuxième dose de vaccin s'impose donc pour rattraper les nourrissons vaccinés mais non répondeurs et non protégés et les enfants qui n'ont pas eu leur première dose avant 2 ans. Cependant cette deuxième dose a longtemps tardé avant d'être instituée.

B Expérience des États-Unis

L'expérience américaine est très démonstrative à tous égards. Les États-Unis ont été en effet le premier des pays industrialisés à généraliser le vaccin dès 1963. Malgré une très bonne acceptabilité, un certain nombre de difficultés ont surgi. Après une chute spectaculaire du nombre des cas entre 1964 et 1970, plusieurs épidémies sont réapparues. Une première épidémie survint en 1970 à Saint-Louis chez des enfants non scolarisés vaccinés. En 1976, une autre épidémie atteignit cette fois des adolescents et des étudiants. On décida donc en 1982 de renforcer la politique vaccinale. La couverture s'éleva alors à 97% d'enfants protégés. Malgré cela, plusieurs épidémies se sont succédées, avec deux flambées de 15 610 et 24 206 cas respectivement en 1989 et 1990 [9.2]. On a assisté à la multiplication des cas chez les adultes de plus de 19 ans (maximum entre 20 et 24 ans), cinq fois plus en 1989 et dix fois plus en 1990 que les années précédentes (1981-1988): au total, 22% des cas de rougeole sont survenus chez des adultes: 8 707 malades ont été hospitalisés pour rougeole, dont 22% d'adultes. Les décès, au nombre de 130, concernaient des enfants de moins de 5 ans (70%) et des adultes (22% et 30% des décès en 1989 et 1990, respectivement). La courbe des âges des cas de rougeole en 1989 montrait ainsi deux pics: un premier pic avant 12 mois chez les non-vaccinés et un second pic important entre 12 et 20 ans, chez des malades pour la plupart antérieurement vaccinés. Plusieurs explications ont été données à ces échecs. L'efficacité du vaccin n'a pas été mise en cause. En revanche, certains nourrissons étaient peut-être vaccinés trop tôt, et l'âge de la vaccination a alors été reporté de 12 à 15 mois. Malgré cela, l'âge de cette vaccination aux États-Unis est demeuré trop largement étalé entre 12 mois et 5-6 ans, à l'entrée à l'école, car la vaccination y est exigée. Il en résulta donc des foyers de rougeole

nombreux chez ces nourrissons et ces jeunes enfants, qui contaminèrent les sujets réceptifs, y compris des enfants plus âgés, souvent anciens vaccinés. Dès 1990, on recommanda de vacciner massivement les nourrissons dans leur deuxième année de vie et une deuxième dose de vaccin fut fortement envisagée.

C Rougeole de l'adulte

Bien que rare avant l'ère de la vaccination, la rougeole de l'adulte avait déjà été décrite chez des patients ayant passé leur enfance dans des localités isolées et à l'abri des maladies infantiles éruptives. A. Trousseau en rapporte des observations dans ses *Cliniques* [9.3]. Durant la Première Guerre mondiale, on a dénombré aux États-Unis 96 817 cas de rougeole dans l'armée américaine, ayant entraîné 2 367 décès [9.4]. Les pneumopathies sont fréquentes et surtout mal tolérées, avec une hypoxie, nécessitant un séjour en réanimation. Une fièvre élevée, des signes toxiques, une évolution longue sont rapportés par plusieurs équipes. Dans une série de 3 220 cas de rougeole chez des recrues de l'*US Air Force*, Gremillion et Crawford rapportent 106 pneumopathies sévères, surinfectées dans 30% des cas, et hospitalisées 14 jours en moyenne. Cependant, la guérison est obtenue et la mortalité est rare [9.5]. Lors d'une récente épidémie de rougeole en Grèce ayant atteint 126 adultes (moyenne d'âge: 20 ans), 79 ont été hospitalisés pour des pneumopathies graves et/ou une hépatite, mais sans cas de décès [9.6].

D Situation en France et en Europe

L'expérience américaine aurait dû servir de modèle à l'Europe, qui connaît aujourd'hui les mêmes déboires. La Finlande est le seul pays d'Europe qui a su éliminer la rougeole de son territoire national de façon stable. La Grande-Bretagne était proche de ce résultat: après une alerte en 1994 où le nombre de cas de rougeole s'était brusquement élevé, avec de nombreux cas d'adolescents, la Grande-Bretagne a décidé de vacciner massivement en 1995 tous les enfants de 5 à 16 ans, avec un net succès. Mais les campagnes antivaccinales brandissant le risque non prouvé d'autisme ont fait de nouveau diminuer la couverture vaccinale du vaccin contre la rougeole à moins de 80% chez les nourrissons. En Allemagne, une épidémie a touché 1 169 personnes en Rhénanie en 2006, dont 30% d'adultes. En raison de la coupe de football, il fallut recommander aux personnes se rendant en Allemagne la mise à jour de leur vaccination pour les moins de 25 ans et la vaccination des personnes de 25 à 42 ans n'ayant eu ni rougeole ni vaccin dans leurs antécédents.



Figure 9.1 Rougeole: pourcentage des cas chez les plus de 10 ans en France (données de l'Institut de veille sanitaire, 2004)

En France, en dépit des campagnes annuelles pour promouvoir la vaccination ROR depuis 1990, la couverture vaccinale est restée stagnante jusqu'à ce jour, à moins de 85%. En 2001, la couverture vaccinale atteignait 84,6% à 2 ans, 92% à 4 ans et 94% à 6 ans [9.7]. En fait la couverture vaccinale française est hétérogène, plus élevée au Nord qu'au Sud de la France. Si la rougeole a pratiquement disparu depuis 1995 de zones à forte couverture comme la région parisienne, il persiste des foyers de rougeole - en particulier au sud de la France - entretenant la circulation du virus et risquant de provoquer brusquement une épidémie chez des milliers de grands enfants, d'adolescents et d'adultes réceptifs accumulés au fil des années. En 1998, une étude sérologique a montré davantage de sujets réceptifs au sud qu'au nord de la France. Comme on pouvait le prévoir après plusieurs années de couverture vaccinale stagnante, une épidémie est survenue en 2003 dans le sud de la France en région PACA, avec de nombreux cas chez des adultes. Pour 77 cas de rougeole, l'âge moyen était de 19 ans, 65% avaient plus de 13 ans, et 25 hospitalisations ont été nécessaires [9.8]. En 2004, plus de 60% des cas de rougeole en France étaient âgés de plus de 10 ans (fig. 9.1).

La rougeole de l'adulte est la résultante de l'insuffisance de couverture vaccinale et d'une politique de rattrapage lente et irrégulière.

E Deuxième dose vaccinale

Une seule dose de vaccin contre la rougeole s'étant révélée insuffisante pour parvenir à l'élimination de la maladie, plusieurs pays ont instauré une deuxième dose de vaccin dans leur calendrier vaccinal. C'est ainsi que la Finlande a pratiqué un programme en 2 doses dès 1982 et qu'elle a été le premier pays à éliminer la rougeole, en 1994 [9.9]. Les États-Unis et la Grande-Bretagne n'ont officiellement instauré cette deuxième dose qu'en 1995. La France ne la recommande que depuis 1997 et, depuis 2005, la première dose est administrée à 12 mois et la deuxième dose entre 13 et 24 mois. Un rattrapage est recommandé avec deux doses pour les enfants de 2 à 13 ans et une dose pour

les personnes de 14 à 25 ans. En outre, la déclaration de la rougeole est devenue obligatoire en France en 2005 [9.10].

Cette deuxième dose n'est pas un rappel: chez le vacciné qui a déjà fabriqué des anticorps après la première injection à 15 mois, elle ne suscite pas une réponse immunitaire importante et constante, mais elle provoque une réponse immunitaire chez 90% des enfants qui n'avaient pas répondu à la première dose lorsqu'ils étaient nourrissons. Elle peut aussi «rattraper» des enfants non vaccinés par négligence ou réticence.

F Choix de la stratégie vaccinale et modèles par simulation

Les modèles de prédiction épidémiologique par simulation permettent de guider la stratégie vaccinale. En France, une étude épidémiologique menée en 1996 a permis de choisir la meilleure stratégie en tenant compte des données nationales. Un modèle déterministe compartimental a inclus la structure en âge de la population, la force d'infection de la rougeole selon les tranches d'âge, les taux de couverture vaccinale connus à 2 et 6 ans et l'âge des enfants atteints de rougeole. Il est apparu clairement à l'époque que le maintien d'une seule dose de vaccin contre la rougeole allait conduire à une vaste épidémie (150 000 cas), avec des poussées tous les 3 ans. Une deuxième dose à 11-13 ans, antérieurement envisagée en France, n'éviterait pas une flambée épidémique touchant adolescents et adultes et ne parviendrait pas à éliminer la rougeole en 20 ans. En revanche, administrée entre 3 et 6 ans, cette deuxième dose permettrait une extinction très rapide des cas de rougeole, à condition que le taux de couverture vaccinale atteigne 90% à 2 ans pour la première dose et 75% pour la deuxième dose [9.11]. Cet objectif n'était pas atteint en 2004, amenant à corriger de nouveau la stratégie vaccinale française en 2005, comme on l'a vu précédemment.

En conclusion, surveillance et modulation de la stratégie sont nécessaires pour éviter l'évolution de la rougeole vers l'âge adulte et aussi pour répondre au nouvel objectif de l'OMS, qui s'oriente résolument vers l'élimination de la rougeole en Europe aux alentours de 2010, prélude à l'éradication. Un réseau de surveillance européen, EUVAC.NET, surveille les caractères cliniques des épidémies en Europe pour aider le programme d'élimination [9.12]. Grâce à cette stratégie, les États-Unis n'ont que des cas d'importation depuis 2001 et n'ont plus de cas autochtones.

IV Vaccination contre la rubéole

L'évolution de la rubéole sous l'effet de la vaccination est proche de celle de la rougeole. Mais son expression clinique n'a pas le même poids que celle de la rougeole et c'est malheureusement la surveillance de la redoutable rubéole congénitale qui révèle l'insuffisance des stratégies vaccinales. La situation française représente un exemple de cette évolution.

A Épidémiologie de la rubéole en France et vaccination

La rubéole congénitale et les infections rubéoleuses de la femme enceinte sont surveillées en France depuis 1976 par un réseau de 272 laboratoires et d'épidémiologistes, le réseau Renarub, à l'Institut de la veille sanitaire. En

recensant les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et les rubéoles congénitales malformatives, ce réseau surveille les effets de la politique vaccinale à l'égard des rubéoles congénitales.

On observe trois périodes évolutives d'après l'incidence de l'infection rubéoleuse pendant la grossesse en France:

- de 1976 à 1985, l'incidence annuelle moyenne est demeurée élevée, à 28,2 cas pour 100 000 naissances vivantes. Cette période correspond à une politique vaccinale essentiellement dirigée vers les fillettes préadolescentes et les jeunes femmes en âge de procréer;
- de 1985 à 1993, l'incidence s'abaisse très fortement: 12,5 cas pour 100 000 naissances vivantes de 1985 à 1988, puis 4,5 cas de 1988 à 1992. Ce fut le résultat d'un changement complet d'objectif en vaccinant de façon égale filles et garçons grâce à la vaccination de tous les nourrissons;
- actuellement, il existe une période de recrudescence de la rubéole, caractérisée tout d'abord par plusieurs épidémies, en 1993-1994, 1997 et 2000. En 1993, des épidémies de rubéole ont eu lieu dans les armées, touchant principalement les recrues de 20-25 ans. Quelques mois plus tard, on assistait à une remontée de l'incidence des infections rubéoleuses des femmes enceintes à 10 pour 100 000 naissances vivantes. En 1997, une autre épidémie a entraîné une semblable remontée du nombre des infections rubéoleuses de la femme enceinte: 84 infections certaines et 8 rubéoles congénitales malformatives ont ainsi suivi la deuxième épidémie de 1996-1997 dans les armées. En 1999, 40 cas d'infection certaine ont été retenus par le réseau Renarub, ce qui correspond à une incidence de 5,4 pour 100 000 naissances vivantes. En 2002, cette incidence était de 1,84 pour 100 000 si l'on tient compte des 21 cas certains [9.13]. On assiste donc bien à une nouvelle circulation du virus de la rubéole chez les femmes enceintes à partir de cas chez de jeunes adultes. Cela témoigne d'un vieillissement des cas de rubéole, phénomène identique à celui que l'on observe pour la rougeole. Une enquête française faite en Seine-Saint-Denis auprès de 1 810 adolescents (moyenne d'âge de 15,4 ans) révèle que 78,9% des filles contre 55,4% des garçons sont vaccinées contre la rubéole, avec une moyenne faible de 68% pour l'ensemble. Le réservoir des susceptibles est important en France: 21% chez les garçons et 12% chez les jeunes filles parmi les jeunes de 15-19 ans [9.14].

B Solutions stratégiques

On peut espérer que l'instauration d'une deuxième dose de vaccin triple rougeolerubéole-oreillons avant l'âge de 2 ans et le rattrapage des enfants non vaccinés de 2 à 13 ans arrêteront cette circulation du virus de la rubéole. C'est en effet le seul moyen de mettre les femmes enceintes susceptibles à l'abri d'un contact avec le virus. Il faut également améliorer la vaccination des femmes en âge de procréer non immunes. Une des pistes préconisées depuis de nombreuses années est la vaccination des femmes non protégées en maternité 48 heures après un accouchement. Une meilleure couverture vaccinale est, là encore, nécessaire, en renforçant toutes les mesures précitées. En Europe,

plusieurs pays connaissent la même situation: Grande-Bretagne, Grèce, Italie, alors que la Finlande a éliminé la rubéole grâce à une haute couverture vaccinale et l'administration de deux doses de vaccin triple depuis 1986. Un réseau européen de surveillance de la rubéole a été mis en place pour pallier ces difficultés (ESEN2) et va permettre de connaître le profil séro-épidémiologique de 20 pays européens [9.15].

V Vaccination contre les oreillons

L'évolution des oreillons après vaccination est semblable à celle de la rougeole et de la rubéole mais demeure peu connue. Introduite aux États-Unis en 1967, la vaccination contre les oreillons n'a été généralisée qu'en 1977. Dès 1986, des épidémies ont été observées chez les adolescents et les jeunes adultes. En 1987, une épidémie de 119 cas a été rapportée chez des employés de banque de Chicago. La moyenne d'âge était de 27 ans (17 à 70 ans), avec 77% de personnes de plus de 30 ans (on sait que les oreillons sont plus sévères chez l'adulte, en particulier par la fréquence accrue des complications neuroméningées) [9.16]. En 1988-1989, une autre épidémie est survenue dans le Kansas chez des lycéens et des étudiants dont beaucoup étaient d'anciens vaccinés [9.17]. En Europe, le réseau de surveillance séro-épidémiologique portant sur 6 pays montre une situation très diverse: dans les pays ayant une forte couverture pour le vaccin les cas sont rares, et peu d'adolescents et de jeunes adultes sont susceptibles (Danemark, Pays-Bas), alors que dans les pays à couverture vaccinale insuffisante, les oreillons restent fréquents et le nombre d'adultes susceptibles est élevé. L'accumulation des enfants et des adolescents séronégatifs et pouvant contracter les oreillons existe en France, en Italie, en Angleterre-Pays de Galles et en Allemagne. Des épidémies d'oreillons dans les classes d'âge élevé sont donc prévisibles les prochaines années [9.18].

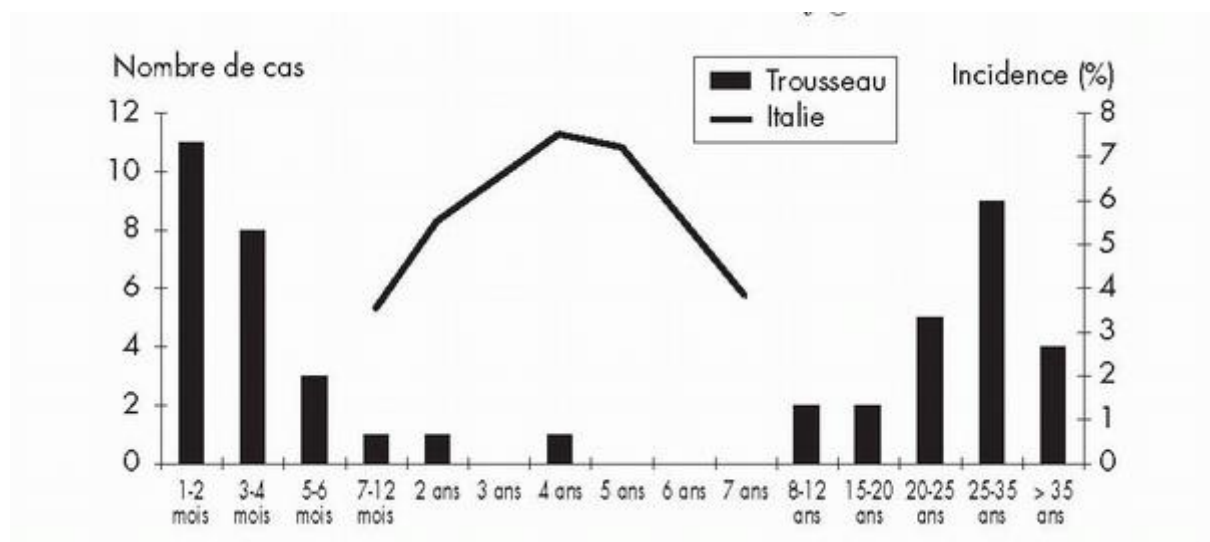


Figure 9.2 Répartition des âges des cas de coqueluche observés à l'hôpital Armand-Trousseau, en comparaison à la courbe des âges de la coqueluche en Italie en 1991 (d'après Bégué P, Grimpel E, Guiso N. La coqueluche en France, aspects actuels. Nécessité de mise en place de surveillance. BEH 1992; 48: 227-9)

VI Vaccination contre la coqueluche

A Résurgence de la coqueluche

Les premiers vaccins contre la coqueluche, dénommés vaccins à germes entiers, utilisés longtemps dans tous les pays et encore largement répandus dans le monde, sont composés de bacilles coquelucheux tués par la chaleur. Très efficaces si la couverture vaccinale est suffisante, ils entraînent une décroissance rapide des cas de coqueluche et une réduction quasi totale de la mortalité. La vaccination introduite en France en 1959 a atteint une couverture élevée, maintenue régulièrement, la meilleure d'Europe grâce à l'introduction du vaccin quadruple combiné DTCoq-Polio en 1966. La coqueluche a pratiquement disparu pendant plus de 25 ans, oubliée des médecins et du public. Elle s'est manifestée de nouveau en France à partir des années 1990 sous un nouvel aspect, décrit antérieurement en 1976 aux États-Unis sous le nom de résurgence de la coqueluche [9.19]. Il s'agit de l'apparition progressive de cas de coqueluche chez de jeunes adultes, souvent anciens vaccinés, qui contaminent à leur tour de très jeunes nourrissons de moins de 6 mois, non encore vaccinés, en général les propres enfants de ces adultes. La courbe des âges est totalement bouleversée: on observe essentiellement des formes du nourrisson très jeune et de l'adulte, alors que le pic de l'âge de la coqueluche «naturelle» est de 4-5 ans (fig. 9.2).

Pour limiter cette résurgence à l'âge adulte, on a proposé de faire un second rappel vaccinal, dit «tardif», que permettent maintenant les vaccins coquelucheux acellulaires bien tolérés. Il est reconnu que l'immunité vaccinale diminue avec le temps du fait de l'absence de rappel tardif, tant vaccinal que naturel. Du fait de la rareté de la coqueluche, les sujets vaccinés rencontrent peu le bacille de la coqueluche et l'immunité n'est pas relancée. Chez l'adulte, les coqueluches sont souvent atypiques et même s'il y a des quintes, le diagnostic n'est pas évoqué. Chez le petit nourrisson, la maladie peut être grave, parfois mortelle, avec des apnées ou des épisodes de bradycardie qui nécessitent une surveillance en milieu hospitalier.

B Pourquoi cette résurgence en France?

Les différentes études épidémiologiques montrent que les adultes jouent le rôle de réservoir et de transmetteurs de la coqueluche dans les pays où la vaccination est ancienne et bien généralisée. Cette résurgence a été démontrée en France par une étude pilote et une étude nationale. Cette modification de l'épidémiologie est consécutive à la très bonne couverture vaccinale telle qu'elle est observée en France, où plus de 96% des départements ont une couverture supérieure à 80% pour les quatre injections (89% de couverture nationale en 1996). Une étude nationale a montré en 1993 que la transmission se faisait de l'adulte au très petit nourrisson dans les départements ayant une forte couverture vaccinale pour les quatre injections, et plutôt des grands enfants aux nourrissons dans les régions où la couverture vaccinale était plus faible, en particulier pour le rappel [9.20]. Celui-ci est donc primordial pour assurer une protection durable chez l'enfant, au moins jusqu'à 7 ans [9.21]. Un réseau de surveillance (Renacoq) a été mis en place en 1996 par le Réseau national de santé publique et un Centre national de

référence des *Bordetella* a été créé [9.22].

C Une nouvelle stratégie vaccinale

La coqueluche, contrairement à certaines maladies comme la rougeole ou la poliomyélite, n'est probablement pas éradicable. Le germe circule et le contrôle ne peut être obtenu qu'en prolongeant l'immunité largement au-delà de l'enfance. On a proposé en France de faire à 11-13 ans un second rappel vaccinal, dit «tardif», par les vaccins coquelucheux acellulaires bien tolérés. Après la vaccination avec le vaccin coquelucheux à germes entiers (primovaccination à 2, 3, 4 mois et rappel à 18 mois), les anticorps persistent 4 à 5 ans et sont franchement bas entre 6 et 7 ans. C'est pour cette raison que l'on a choisi en 1998 l'âge de 11-13 ans pour le rappel par vaccin DT-Polio-Coqueluche acellulaire, car les cas de coqueluche avant cet âge sont rares en France. On espère ainsi prolonger davantage l'immunité vers l'adolescence et l'âge adulte. Aux États-Unis, ce rappel est fait à 5-6 ans en raison de la difficulté d'accéder à tous les préadolescents. En Allemagne, l'âge varie entre 4 et 17 ans et aux Pays-Bas il est proposé à 4 ans.

D Vaccination des adultes

Depuis 2004, la vaccination des adultes est recommandée en France pour des cas particuliers, grâce au nouveau vaccin combiné DT-Polio-Coq acellulaire (Répévac[®], Boostrix[®]): certains professionnels de santé, adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. La vaccination est également recommandée à l'occasion d'une grossesse pour les membres du foyer: enfant s'il n'est pas à jour de cette vaccination, adulte non vacciné contre la coqueluche dans les 10 années écoulées. On vaccine le père et les enfants pendant la grossesse de la mère et la mère le plus tôt possible après l'accouchement [9.23]. Aux États-Unis, la vaccination de l'adulte est recommandée à tous les âges.

En conclusion, la transformation de l'épidémiologie de la coqueluche sous l'effet de la vaccination n'est pas due à une insuffisance de couverture vaccinale à proprement parler, mais à sa limitation initiale aux seuls nourrissons.

VII Vaccination *Haemophilus influenzae*

A Efficacité des vaccins polysaccharidiques conjugués

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b (Hib) a marqué un grand progrès dans la prévention vaccinale: en effet, grâce à la conjugaison d'une protéine aux vaccins polysaccharidiques Hib, il a été possible de vacciner les nourrissons dès les premiers mois de la vie. À cette grande efficacité, dont témoigne la quasi-disparition des méningites et autres infections invasives à Hib en Finlande depuis 1990, s'associe une diminution spectaculaire du portage pharyngé d'Hib et un arrêt de sa circulation dans la population, créant ainsi une immunité de groupe ou de «troupeau». Ce fait a constitué une surprise heureuse; il est retrouvé ultérieurement pour d'autres vaccins polysaccharidiques conjugués, vaccin méningocoque C et vaccin pneumocoque 7-valent.

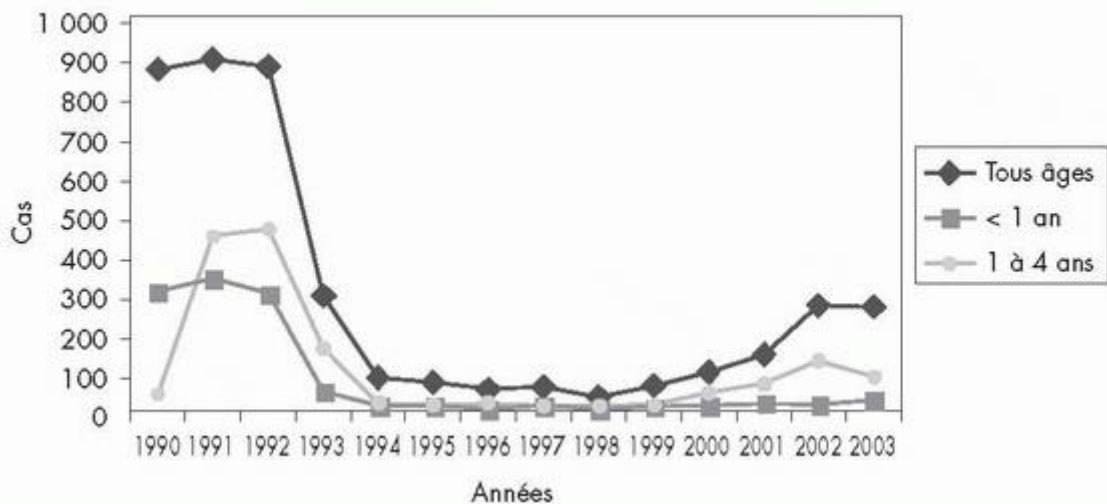


Figure 9.3 Infection à *Haemophilus influenzae* type b par âge en Angleterre et Pays de Galles, 1990-2003. Surveillance des laboratoires: cas par année (d'après l'Health Protection Agency [9.25])

B Retour des infections à Hib en Grande-Bretagne

La Grande-Bretagne, qui est un des premiers pays à avoir utilisé le vaccin Hib, a connu récemment une réapparition des infections invasives à Hib. Après une chute spectaculaire des cas à partir de 1992 - le chiffre annuel le plus bas fut de 22 en 1998 -, leur nombre s'est de nouveau fortement élevé puisqu'en 2002, 145 méningites et infections invasives ont été déclarées [9.24]. L'analyse des données des laboratoires de l'Angleterre et du Pays de Galles révèle un profil surprenant des âges de ces maladies invasives à Hib, puisque la majorité des cas se situent entre 1 et 4 ans mais concernent aussi beaucoup d'adolescents de plus de 15 ans et des adultes (fig. 9.3) [9.25].

La réapparition des infections graves à Hib en Grande-Bretagne est consécutive à plusieurs facteurs associés:

- tout d'abord, l'arrêt de la circulation de l'*Haemophilus influenzae* b sous l'effet d'une vaccination massive des nourrissons en 1992 et d'une campagne de vaccination des enfants de 1 à 5 ans en 1992-1993;
- ensuite, en 1997, le changement de vaccin coquelucheux à germes entiers pour les vaccins acellulaires, qui entraînent par leur combinaison au vaccin Hib une diminution significative du taux des anticorps anti-*Haemophilus*;
- enfin, fait le plus important, l'absence de rappel de vaccin Hib dans le calendrier vaccinal anglais [9.26]. Cela explique la plus grande susceptibilité des enfants de 1 à 5 ans.

Les épidémiologistes anglais ont publié récemment l'analyse de ces infections invasives à Hib à partir de 3 743 déclarations d'infections à *Haemophilus influenzae* chez l'adulte (sujets de plus de 15 ans) entre 1991 et 2003, et dont 656 (18%) étaient dues à *Haemophilus influenzae* de type b [9.12]. Cette épidémie s'est accompagnée d'une réduction des taux d'anticorps anti-Hib chez les sujets de plus de 15 ans. Elle résulte probablement d'une diminution de

l'effet de troupeau par la raréfaction des rappels naturels. Des modèles mathématiques pour la transmission de l'Hib pourraient aider à savoir si cette diminution de l'immunité naturelle est susceptible de favoriser une augmentation des cas chez les sujets plus âgés, plusieurs années après l'introduction du vaccin Hib. Bien que cette situation ne soit actuellement constatée qu'en Grande-Bretagne, on peut néanmoins s'interroger sur la possibilité de devoir recourir, comme dans le cas de la vaccination de la coqueluche, à des rappels de ce vaccin à l'âge adulte.

VIII Vaccination diphtérie

La vaccination contre la diphtérie mérite également une analyse, à la suite de l'épidémie qui est survenue dans les pays de l'ex-URSS entre 1990 et 1998. Le nombre total des cas officiellement recensés a été de 160 000 selon l'OMS et les décès ont dépassé le chiffre de 4 000 [9.27]. En 2002, on dénombrait encore 897 cas dans la région Europe de l'OMS, dont 97% dans les pays de la Fédération de Russie. Plusieurs leçons sont à tirer des enquêtes faites sur le terrain. La première est la constatation d'une circulation toujours présente du bacille diphtérique qui devient apparente lorsque l'immunité de la population générale faiblit. L'autre leçon est la mauvaise protection vaccinale des adultes atteints. La conjonction d'une baisse d'immunité importante chez les adultes faute de rappel et d'un nombre considérable d'enfants non vaccinés à la fin des années 1980 a créé le terrain propice à l'explosion de cette redoutable maladie. La diphtérie fait donc partie des maladies que la vaccination peut contrôler mais sans possibilité d'éradication. Des études sérologiques de population ont montré que l'immunité postvaccinale s'amenuisait progressivement chez l'adulte en raison de la raréfaction de la diphtérie et de la disparition des rappels «naturels». Dans les pays occidentaux, la moitié des adultes n'ont plus d'anticorps décelables au-delà de 50 ans, voire moins [9.28]. L'OMS a donc recommandé de faire un rappel régulier d'anatoxine diphtérique tous les 10 ans chez l'adulte, ce qui est recommandé dans le calendrier vaccinal français.

Il est également important de vacciner correctement les sujets voyageant vers les pays actuellement concernés (Russie, Europe de l'Est). Cette épidémie justifie aussi que l'on enseigne correctement aux jeunes médecins les maladies oubliées, telles que la diphtérie, pour rester en alerte et déclencher rapidement un diagnostic et un traitement adapté.

IX Vaccination varicelle

Depuis 2004, la vaccination contre la varicelle est recommandée en France pour certaines personnes parmi les professions de santé, pour les personnes en contact avec les immunodéprimés et en postexposition pour les adultes [9.23]. La vaccination généralisée n'est pas recommandée chez les enfants. La vaccination généralisée est pratiquée au Japon depuis 1987 et aux États-Unis depuis 1995. La réticence de la plupart des pays européens provient de l'incertitude d'obtenir une couverture vaccinale suffisante supérieure à 90%, taux nécessaire pour éviter le glissement de l'âge de la varicelle de l'enfant vers l'adulte. Ce souci épidémiologique est actuellement renforcé au vu des difficultés rencontrées par beaucoup de pays pour atteindre une couverture de

90% pour les 3 vaccins, rougeole, oreillons et rubéole. L'insuffisance de couverture produit en effet un accroissement du nombre des sujets susceptibles et un risque d'épidémie chez les adolescents et les adultes. Plusieurs équipes japonaises et nord-américaines envisagent le même risque de vieillissement pour la varicelle. Comme pour toutes les maladies transmissibles, la diminution des cas de varicelle sous l'effet de la vaccination réduit les contacts et les rappels naturels. Les sujets non vaccinés s'accumulent et vieillissent sans rencontrer le virus. D'après une étude de simulation mathématique, Halloran *et al.*, en 1994, prédisaient que pour des couvertures vaccinales basses, des épidémies atteindraient des individus adultes risquant de présenter des varicelles plus sévères [9.29]. Brisson *et al.* démontrent que pour des couvertures vaccinales très élevées et supérieures à 90%, le nombre de cas de zona augmentera dans les 50 ans. Paradoxalement, des vaccins moins efficaces ou une couverture vaccinale insuffisante favoriseraient une plus vaste circulation du virus, ce qui limiterait le glissement vers l'adulte et la progression du zona [9.30].

On pense donc aujourd'hui que la vaccination généralisée des enfants pourrait augmenter les cas de zona de l'adulte dans les années à venir. Une enquête américaine au Massachusetts a montré une progression de l'incidence du zona de 2,77/1 000 à 5,25/1 000 [9.31]. Qu'en sera-t-il ultérieurement pour les anciens vaccinés? Actuellement, les données américaines font état d'une couverture de 93,3% chez les enfants mais le recul est insuffisant pour détecter une modification de l'épidémiologie dans ce pays [9.32]. En revanche, la situation japonaise, où la couverture vaccinale est loin des 90% et proche des 50%, reflète une stabilité des cas de varicelle. Il est donc difficile à ce jour de prévoir comment évoluera la varicelle dans les pays qui vaccinent largement. L'analyse épidémiologique devra aussi tenir compte d'autres facteurs qui influent sur l'évolution, en particulier le mode de vie et de garde des enfants. Dans une étude récente, des auteurs anglais constatent une diminution de l'incidence de la varicelle chez les enfants de 5-14 ans sur une période allant de 1986 à 2001 au Pays de Galles en l'absence de vaccination généralisée en Grande-Bretagne [9.33]. La perception du vaccin varie selon les pays et leur culture. L'Europe risque donc d'offrir dans l'avenir une diversité dans ses choix stratégiques de vaccination, généralisée ou sélective, pour la varicelle, qui n'est pas une maladie planifiée pour l'éradication.

X Vaccin pneumocoque

Nous n'envisagerons que les effets du nouveau vaccin conjugué contre 7 types de pneumocoques, le vaccin contre le pneumocoque heptavalent (Prévenar®). Ce vaccin, recommandé aux États-Unis pour tous les nourrissons depuis février 2000, et en France depuis 2002, a eu un effet rapidement favorable sur les infections invasives pneumococciques du nourrisson (méningites et septicémies). Il soulève néanmoins plusieurs questions, dont la principale est la suivante: ne va-t-on pas assister à un changement dans la flore pharyngée sous l'influence du vaccin avec la substitution d'autres sérotypes, éventuellement plus virulents ou plus résistants aux antibiotiques? Une surveillance active des infections à pneumocoques a donc été mise en place dans tous les pays utilisant ce vaccin et en premier lieu aux États-Unis. Dès 2003,

une étude du CDC montrait une diminution des infections à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et laissait espérer que la diminution des infections invasives s'étendrait aux adultes [9.34]. Une étude récente de Black *et al.* met en évidence un changement très favorable de la résistance des souches de pneumocoque isolées entre 1998-1999 et 2001-2002. Les souches résistantes à la pénicilline ont décliné de 28,9 à 19,5%. Par ailleurs, un effet troupeau est constaté, comme pour le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* b, puisque le risque d'infection à pneumocoque a diminué non seulement pour les nourrissons mais aussi pour les enfants de plus de 5 ans et pour les adultes. Cette diminution est observée pour les adultes jeunes de 20-39 ans mais aussi pour les adultes âgés de plus de 60 ans [9.35]. Il faudra cependant attendre plusieurs années avant de tenir ces tendances épidémiologiques favorables pour acquises. Pour Temime *et al.*, la régression de la résistance du pneumocoque à la pénicilline ne pourrait pas être durablement maintenue par la seule vaccination contre 7 sérotypes [9.36]. Seule la surveillance prolongée dans les pays utilisant largement ce vaccin pourra confirmer ou infirmer ces influences positives des vaccins conjugués sur l'épidémiologie du pneumocoque.

XI Vaccination méningocoque

Les vaccins conjugués contre le méningocoque C ont été introduits de façon systématique dans le calendrier vaccinal par la Grande-Bretagne en 1999. Il existait alors une recrudescence dans ce pays et dans d'autres pays européens (Espagne) des infections invasives à méningocoque du groupe C, avec un taux de mortalité élevé. Grâce à la conjugaison du vaccin polysaccharidique contre le méningocoque C, on a pu obtenir un vaccin efficace permettant de vacciner les très jeunes nourrissons avant un an et de faire la vaccination de rattrapage des enfants et adolescents de 1 à 17 ans. L'efficacité de ce vaccin est de 92% en moyenne et la réduction des méningites à méningocoque C a donc été spectaculaire, de 81% dans l'année qui a suivi la campagne vaccinale anglaise. En outre, on a constaté rapidement une réduction du portage rhinopharyngé du méningocoque C, de la même façon que pour les vaccins conjugués contre l'*Haemophilus influenzae* et le pneumocoque. On observe un effet de protection collective «troupeau» par la réduction de la circulation bactérienne, effet qui protège la population non vaccinée, mais qui réduit aussi les rappels «naturels». Les mêmes heureux résultats ont été obtenus dans d'autres pays: Espagne, Pays-Bas, Belgique, Irlande, touchés par l'épidémie. Cependant la crainte d'un déplacement de ces infections méningococciques vers d'autres types d'infections à méningocoque a justifié une surveillance très attentive dans ces pays. À ce jour, il n'a pas été observé de changement épidémiologique par substitution d'un autre type capsulaire ou d'un autre sérotype [9.37]. En fait, l'efficacité vaccinale, qui était de 93% la première année de la vaccination, s'est infléchie à 81% après la première année d'utilisation du vaccin. La situation épidémiologique pourrait être semblable dans les années à venir à celle constatée pour le vaccin contre l'*Haemophilus*. Il existe des relations entre l'efficacité vaccinale, le portage du germe dans la population et l'immunité de «troupeau», relations qui interfèrent sur l'immunité durable. La place du rappel et son utilité sont donc en discussion actuellement en Angleterre. Ce vaccin nouveau, au même titre que les autres vaccins polysaccharidiques protéinoconjugués, fait entrevoir les difficultés qui

existeront pour concilier un schéma vaccinal universel et une stabilité de la protection à moyen terme. La question demeure encore non résolue, et plus que jamais la surveillance est le moyen le plus sûr pour prévenir un nouveau départ d'infections invasives par ces germes.

[Retour au début](#)

Conclusion

Comme on l'a vu, la plupart des vaccinations produisent une modification de l'épidémiologie des maladies prévenues. Pour certaines, il s'agit d'une insuffisance de la couverture vaccinale: rougeole, rubéole et oreillons en sont le meilleur exemple. Pour d'autres vaccinations, il s'agit d'une insuffisance de la stratégie à long terme, principalement de rappels: la coqueluche l'illustre parfaitement, mais aussi la vaccination contre l'Hib. Dans ces maladies on observe un déplacement de la courbe des âges vers l'adulte.

Beaucoup d'inconnues persistent pour des vaccins récents, et en particulier tous les vaccins polysaccharidiques conjugués: *Haemophilus influenzae* b, pneumocoque, méningocoque. La conduite commune pour toutes les vaccinations sans exception est la mise en place d'un système de surveillance performant, permanent, si possible national et supranational. En Europe, la plupart des institutions officielles de surveillance épidémiologiques sont regroupées en réseaux spécifiques pour de nombreuses maladies transmissibles à prévention vaccinale. C'est le garant d'une meilleure adaptation de la stratégie vaccinale pour l'enfant et l'adulte dans les années à venir.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[9.1] Bégue P. Eradication des maladies infectieuses et vaccination. Bull Acad Natl Med 2001; 185: 777-84. Cité ici

[9.2] Hutchins S, Markowitz L, Atkinson W, Swint E, Hadler S. Measles outbreaks in the United States, 1987 through 1990. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 31-8. Cité ici

[9.3] Trousseau A. Rougeole. In: Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Paris: Baillière, 1868: 140-62. Cité ici

[9.4] Hinman AR, Orenstein WA, Bloch AB, Bart KJ, Eddins DL, Amler RW et al. Impact of measles in the United States. Rev Infect Dis 1983; 5: 439-44. Cité ici

[9.5] Gremillion D, Crawford G. Measles Pneumonia in young adults: an analysis of 106 cases. Am J Med 1981; 71: 539-42. Cité ici

[9.6] Mantzios G, Mastora M, Liapis E, Giannakakis I, Akritidis NK. Epidémie de rougeole chez les adultes au nord-ouest de la Grèce. Eurosurveillance 1997; 2: 57-8. Cité ici

- [9.7] Bonmarin I, Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. La rougeole en France: impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale. BEH 2004; 16: 61-2. Cité ici
- [9.8] Six C, Franke F, Pieyre A, Zandotti C, Freymuth F, Wild F et al. Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur au cours du premier semestre 2003. BEH 2004; 16: 63-4. Cité ici
- [9.9] Peltola H, Heinonen O, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12 year, two-dose vaccination program. N Engl J Med 1994; 331: 1397-402. Cité ici
- [9.10] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Rougeole: déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales. BEH 2005; 41-42: 205-12. Cité ici
- [9.11] Lévy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge de la seconde vaccination rougeole-oreillonsrubéole. BEH 1997; 29: 133-5. Cité ici
- [9.12] Muscat M, Glismann S, Bang H. La rougeole en Europe en 2001-2002. Eurosurveillance 2003; 8: 123-9. Cité ici
- [9.13] Parent du Châtelet, Bouraoui L, Six C, Lévy-Bruhl D. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002: les données du réseau Rénarub. BEH 2004; 1: 2-3. Cité ici
- [9.14] Grassulo V, Haussherr E, Petiet B et al. Enquête de couverture vaccinale chez les adolescents scolarisés en troisième. Département de la Seine-Saint-Denis (année scolaire 1997-1998). BEH 2000; 24: 101-3. Cité ici
- [9.15] Nardone A, Miller E. Serological surveillance of rubella in Europe: European sero-epidemiology network (ESEN2). Eurosurveillance 2004; 9: 5-7. Cité ici
- [9.16] Kaplan KM, Marder DC, Cocchi SL, Preblud SR. Mumps in the workplace. Further evidence of the changing epidemiology of a childhood vaccine: preventable disease. JAMA 1988; 260: 1434-8. Cité ici
- [9.17] Hersh BS, Fine PE, Kent WK, Cocchi SL, Kahn LH, Zell ER et al. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. J Pediatr 1991; 119: 187-93. Cité ici
- [9.18] Nardone A, Pebody RG, Van den Hof S, Levy-Bruhl D, Plesner AM, Tischer MC et al. Sero-epidemiology of mumps in western Europe. Epidemiol Infect 2003; 131: 691-701. Cité ici
- [9.19] Bass JW, Wittler RR. Return of epidemic pertussis in the United States. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 343-5. Cité ici
- [9.20] Baron S, Bégué P, Desenclos P, Drucker J, Grimpel E, Guiso N et al. Evaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994. BEH 1995; 19: 83-5. Cité ici

[9.21] Grimprel E, Baron S, Lévy-Brühl D, Njamkepo E, Guiso N, Bégué P. Influence of vaccination coverage on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999; 354: 1699-700. Cité ici

[9.22] Baron S, Haeghebaert S, Laurent E, Guiso N. Renacoq: surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1998. Bilan de 3 années de surveillance. *BEH* 2000; 34: 143-5. Cité ici

[9.23] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Calendrier vaccinal 2006. *BEH* 2006; 29-30: 211-25. Cité ici

[9.24] Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP. Rising incidence of *Haemophilus influenzae* type b in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health* 2003; 6: 55-8. Cité ici

[9.25] Health Protection Agency. Laboratory reports of *Haemophilus influenzae* type b infection by age group and quarter: England and Wales, 1990-2003. www.phbs.org.uk. Cité ici

[9.26] Mc Vernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003; 361: 1521-3. Cité ici

[9.27] Mc Vernon J, Trotter CL, Slack MPE, Ramsay ME. Trends in *Haemophilus influenzae* type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. *Br Med J* 2004; 329: 655-8. Cité ici

[9.28] WHO Regional Office for Europe. Diphtheria control: diphtheria in the WHO European Region. www.euro.who.int/vaccin. Cité ici

[9.29] Rey M, Vincent-Ballereau F, Patey O. The return of diphtheria in Europe. Is the French population protected? *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 93-100. Cité ici

[9.30] Halloran E, Cocchi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 81-104. Cité ici

[9.31] Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol* 2003; 70: S31-S37. Cité ici

[9.32] Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005; 16: 68. Cité ici

[9.33] CDC. Vaccination coverage among children entering school United States, 2003-2004 year. *MMWR* 2004; 53: 1041-4. Cité ici

[9.34] Lowe G, Salmon RL, Thomas DR, Evans MR. Declining incidence of chickenpox in the absence of universal childhood immunisation. *Arch Dis Child*

2004; 89: 966-9. Cité ici

[9.35] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46. Cité ici

[9.36] Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9. Cité ici

[9.37] Temime L, Guillemot D, Boelle PY. Short and long-effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2206-13. Cité ici

[9.38] Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 21-30.

Chapitre 10 Le BCG: Quatre-Vingts ans D'histoire

Daniel Lévy-Bruhl

François Denis

Joël Gaudelus

Nicole Guérin

Points essentiels

Bien que le BCG soit le vaccin atteignant la couverture vaccinale la plus élevée dans le monde, il persiste encore des inconnues concernant ses indications. Cela explique pour une large part les divergences quant à sa place comme outil de lutte contre la tuberculose au sein des programmes nationaux de contrôle de la maladie: il est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé et largement appliqué dans les pays en développement où la tuberculose reste un important problème de santé publique, mais les stratégies de vaccination BCG mises en oeuvre en Europe sont très diverses, allant de l'absence totale de vaccination à plusieurs vaccinations par enfant.

En France, un examen approfondi de la politique de vaccination par le BCG a été entrepris depuis 2001, à l'aune d'une part des connaissances disponibles sur l'impact épidémiologique du BCG, d'autre part des données actuelles concernant la tuberculose en France. Cet examen a conduit à l'abrogation, en juillet 2004, des revaccinations, et à la suppression des tests tuberculiniques de routine chez l'enfant. Les analyses et la réflexion concernant la remise en cause de la vaccination généralisée des enfants se poursuivent. Les analyses et la réflexion, prenant en compte la diminution de la couverture vaccinale BCG qu'a entraînée la disparition en 2006 de la multipuncture, ont conduit à la suspension de l'obligation vaccinale en juillet 2007. Elle a été remplacée par une forte recommandation de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose.

Les recherches concernant de nouveaux vaccins contre la tuberculose apparaissent prometteuses, dans un contexte d'efforts de financement renouvelés.

Le vaccin BCG, mis au point en 1921, est le plus ancien des vaccins actuellement utilisés dans le monde. Chaque année, plus de 100 millions d'enfants le reçoivent et plus de 4 milliards d'enfants l'ont reçu depuis les années 1960. Malgré cette utilisation massive, la tuberculose reste une des maladies les plus répandues dans le monde, avec un tiers de la population infectée, 8 millions de nouveaux malades annuels et 2 à 3 millions de décès. Aucun vaccin si largement utilisé n'est autant controversé, et n'a donné lieu à autant d'études cherchant à démontrer son efficacité.

I Vaccin BCG

A Historique du BCG et de la vaccination

Le BCG est un vaccin bactérien vivant qui dérive d'une souche de

Mycobacterium bovis, isolée par Nocard à partir d'une lésion de mammité tuberculeuse présente chez une vache, puis cultivée à partir de 1908 par Calmette et Guérin (d'où le nom de bacille de Calmette et Guérin, ou BCG). Ces bactériologistes ont effectué de nombreux repiquages jusqu'à la perte de virulence de la souche. Ils constatèrent que les jeunes bovins vaccinés vivant au contact d'animaux tuberculeux étaient nettement plus résistants à la tuberculose que les non-vaccinés. La première vaccination humaine a lieu en 1921 à la crèche de la maternité de l'hôpital de la Charité à Paris par Weill Hallé, par voie buccale. À partir de 1924, praticiens et surtout dispensaires commencent à vacciner, par voie orale, avec l'aide de l'Institut Pasteur. Calmette distribue alors sa souche de virulence atténuée à de très nombreux bactériologistes qui repiquent celle-ci, donnant naissance à des centaines de souches «filles». En 1927, Calmette mène une enquête dans 500 dispensaires chez des enfants de 0 à 1 an, et rapporte une mortalité par tuberculose de 0,8% chez les vaccinés contre 24% chez les sujets non vaccinés.

L'efficacité de ce vaccin est cependant largement discutée, une partie de la communauté scientifique réfutant les preuves expérimentales et épidémiologiques relatives à l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Les pays se répartissent rapidement entre ceux qui y sont hostiles (Grande-Bretagne, Australie, États-Unis), ceux convertis (France et ses colonies, Roumanie, URSS, Grèce, Belgique, Pologne...) et les sceptiques (Allemagne, Suisse, Autriche...). En France, le nombre des vaccinations ne progresse que lentement. Au milieu des années 1930, environ un tiers des enfants sont vaccinés [10.1]. En 1949, le premier Congrès international du BCG, qui se tient à Paris sous l'égide de l'Institut Pasteur, conclut que le vaccin est le moyen le plus efficace de prévention de la tuberculose. Le processus administratif est engagé et l'obligation vaccinale est votée en 1950. Cette obligation légale n'entraîne pas une généralisation rapide de la vaccination. Durant les années 1960, les études menées dans plusieurs régions françaises montrent des couvertures vaccinales à 6 ans variant entre 10 et 33% [10.2]. En 1997, elle atteint 95% au niveau national à cet âge [10.3].

B Vaccin

Toutes les souches utilisées pour produire le vaccin ont pour origine celle préparée entre 1908 et 1921 par Calmette et Guérin. Il s'agit d'une souche vivante de *M. bovis* atténuée par 231 passages sur milieux de culture. Cette souche a été distribuée dans différents laboratoires dans le monde. Les conditions d'entretien et de maintien en culture variant entre les différents laboratoires producteurs, les souches se sont différenciées jusque dans les années 1960-1965. À partir de ce moment, les techniques de lyophilisation permettant de conserver les bactéries vivantes durant de très longues périodes se sont développées et un protocole a défini la production des ampoules de bactéries lyophilisées constituant le lot de semence secondaire à partir d'une ampoule d'un stock de semence primaire. Selon l'OMS, les vaccins sont produits en 2001 par 18 fabricants, et 7 souches sont actuellement utilisées dans cette production. Selon les souches utilisées, la concentration oscille entre 50 000 et 3 millions de bacilles revivifiables par dose pour la vaccination intradermique, mais la concentration d'une même souche ne peut varier que dans la proportion de 1 à 4 [10.4].

Les souches les plus utilisées sont les souches Copenhague (provenant en 1931 du 423^e passage), Tokyo (culture envoyée de France en 1925) et Glaxo (dérivée du 1 077^e passage de la souche Copenhague) ou Pasteur (clonée en 1961). Elles diffèrent entre elles par leur thermostabilité, leur immunogénicité, mais aussi en fonction des processus industriels mis en œuvre par chaque producteur.

Depuis la fin 2005, le seul vaccin BCG disponible en France est celui préparé par le Statens Serum Institute (SSI) (Copenhague), qui n'existe qu'en préparation pour administration par voie intradermique.

C Administration du vaccin

L'injection par voie intradermique se fait avec une aiguille de 0,4 à 0,5 mm de diamètre strict à biseau court. Le vaccin se présente sous forme lyophilisée, à reconstituer avec un solvant lors de l'utilisation. La présentation du flacon correspond à 10 doses. La dose vaccinnante est de 0,1 mL à partir de l'âge de 1 an, 0,05 mL en deçà. Ce petit volume impose l'utilisation d'une seringue de 1 mL, subdivisée en centièmes de mL.

Une fois le vaccin reconstitué sous forme liquide, sa durée de conservation au frais est limitée à 4 heures. Il est sensible à la lumière et doit être maintenu à l'obscurité.

Le site recommandé pour l'injection est la partie postéro-externe du bras, à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur (à gauche de préférence). L'administration par voie intradermique doit conduire à la formation, au point d'injection, d'un phénomène de «peau d'orange» et d'une papule de 5 à 7 mm de diamètre, qui disparaît rapidement. Plus tard, une papule indurée apparaît, dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'injection, suivie d'une pustule qui évolue en 6 à 8 semaines et qui guérit durant le 3^e mois, laissant une cicatrice au point d'injection.

D Contrôle de la réponse vaccinale

Il était habituel, après une vaccination par voie intradermique, de contrôler la présence ou non d'une cicatrice. De plus, un contrôle appréciait l'hypersensibilité retardée induite par le vaccin. Il s'effectuait à l'aide d'un test cutané à la tuberculine administré par voie intradermique (intradermoréaction ou IDR) ou percutanée, effectué entre 3 et 12 mois après la vaccination.

Depuis juillet 2004, il n'est plus recommandé de test tuberculinique à titre systématique, en particulier après la vaccination BCG [10.5].

E Contre-indications et effets indésirables du BCG

1 Contre-indications de la vaccination BCG

Les contre-indications de la vaccination BCG ont été précisées dans l'arrêté du 13 juillet 2004 [10.5]. Elles sont exceptionnelles et sont les suivantes:

- contre-indications définitives: déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au virus de l'immunodéficience humaine (VIH);

- contre-indications temporaires: dermatoses en évolution.

Un enfant né de mère infectée par le virus de l'immunodéficience humaine présente une contre-indication au vaccin BCG aussi longtemps que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été apportée. Par ailleurs, la vaccination par le BCG n'a pas lieu d'être réalisée chez les sujets dont l'intradermoréaction à la tuberculine est positive, ni chez ceux qui ont déjà reçu un premier BCG, même en cas d'intradermoréaction négative.

2 Effets indésirables du BCG

La fréquence des incidents et accidents postvaccinaux est relativement faible.

Le plus souvent, on n'observe pas d'élévation thermique ni de modification de l'état général à la suite de la vaccination. Dans les jours qui suivent peut apparaître une induration au point d'injection, qui pourra être suivie après 15 jours à 3 semaines d'une ulcération, d'où peut s'écouler un peu de sérosité. Cette ulcération guérit spontanément en quelques semaines sans soins spéciaux, laissant parfois une cicatrice plate.

Les effets indésirables du BCG sont essentiellement locorégionaux, à type de suintement, suppuration, abcès, adénopathies voire adénite suppurée. Ils sont plus fréquents après vaccination intradermique. Leur fréquence est mal connue dans la mesure où les données de pharmacovigilance résultent de notifications spontanées. Ces effets indésirables sont d'autant plus fréquents que l'enfant est jeune, la dilution de la préparation vaccinale insuffisante, l'injection trop profonde, la quantité injectée trop importante. Il est également possible que la souche elle-même intervienne.

Une étude rétrospective européenne avait estimé l'incidence des effets locorégionaux à 387 par million de doses avant un an, et à 25 par million de doses au-delà [10.6]. En fait, il ne s'agissait pas de la même souche de BCG que celle actuellement utilisée et cette incidence ne peut avoir été que sousestimée.

Plusieurs études rapportent des effets indésirables locorégionaux avec la souche Copenhague, utilisée actuellement en France. Sur 9 763 nouveau-nés vaccinés à la naissance et revus à 6 semaines en Afrique du Sud, 3,1% ont présenté un effet indésirable locorégional [10.7]. Il s'agissait d'abcès au point d'injection (41%), de suintement (36,3%), d'adénopathies (18%, dont un tiers d'adénite). Le pourcentage des complications diminue tout au long de l'étude, qui s'est étendue sur 2 ans, soulignant l'importance de la pratique et donc de la formation des vaccinateurs.

Deux autres études rapportent une augmentation de fréquence des effets indésirables locorégionaux dans des pays où l'incidence de la tuberculose est comparable à celle de la France et où ce vaccin a été récemment implanté [10.8 , 10.9]. En Irlande, une multiplication par 16 des effets indésirables a été notée. Aucun des traitements proposés dans le cadre de ces complications n'a été validé [10.10]. Suite au changement de vaccin, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a mené une enquête de pharmacovigilance. Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 juillet 2006, 494 effets

indésirables ont été notifiés. Le nombre de notifications est en forte augmentation depuis l'utilisation du vaccin SSI. Ont été retrouvés 277 cas d'abcès et 5 cas d'adénites suppurées [10.11].

D'autres complications peuvent exceptionnellement survenir [10.12], telles que:

- lupus au site d'injection (environ 1/200 000 enfants);
- ostéites à BCG (environ 1/1 000 000 d'enfants): elles se développent entre 4 mois et 12 ans après la vaccination. Les épiphyses des os longs sont les plus touchées. Elles semblent être liées à une souche particulière, la souche Gothenburg, utilisée dans le passé dans les pays scandinaves [10.13].

La BCGite disséminée révèle un trouble grave de l'immunité. Cette complication est très sévère, parfois mortelle. Elle est retrouvée dans environ un tiers des cas chez des enfants présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS), dans un tiers des cas chez des enfants présentant un déficit de l'axe interleukine 12-interféron et dans un tiers des cas chez des enfants atteints d'autres maladies génétiques, actuellement non identifiées. L'incidence des DICS est estimée à environ 1 cas pour 100 000 naissances et le nombre total de BCGites est estimé à une douzaine de cas par an en France [10.14 , 10.15 , 10.16].

Au-delà de ces infections sévères, l'analyse des données françaises de pharmacovigilance recueillies durant ces cinq dernières années confirme le profil de sécurité d'emploi des deux vaccins utilisés en France (intradermique et multipuncture), à savoir une prédominance d'effets locaux postvaccinaux, dont la majorité concerne des abcès au site d'injection (plus de 60% de l'ensemble des effets locaux rapportés après administration de ces deux vaccins). L'analyse de ces effets secondaires montre que, dans la majorité des cas, ceux-ci sont liés à un mauvais usage (BCG administré à la place d'un test tuberculinique) ou à un surdosage (source: AFSSAPS).

II Efficacité du BCG contre la tuberculose

A Résultats des études

Les évaluations concernant le BCG ont commencé durant la décennie 1930 et les résultats obtenus jusque durant les années 1970 étaient très hétérogènes, allant d'une efficacité nulle, voire négative, à une efficacité de 80%. À la suite de la grande enquête menée à Chingleput en Inde, dans les années 1970, qui devait servir d'étude de référence et qui avait conclu à l'inefficacité du BCG, de nombreuses études ont été réalisées, portant en particulier sur la protection conférée par une vaccination BCG précoce contre la tuberculose de l'enfant. Deux méta-analyses publiées au début des années 1990 ont permis de confirmer l'efficacité du BCG dans la prévention des méningites et des miliaires tuberculeuses de l'enfant, avec un pouvoir protecteur estimé entre 64% et 86% selon le type d'analyse. En revanche, les estimations de l'efficacité du BCG contre les formes pulmonaires étaient plus hétérogènes [10.17 , 10.18]. Une troisième méta-analyse, n'ayant inclus que les études ayant porté sur la vaccination des nouveau-nés et des nourrissons, a montré une protection

contre l'ensemble des formes de tuberculose de l'ordre de 50% [10.19].

Une des méta-analyses publiées a exploré les facteurs pouvant expliquer la variabilité des estimations d'efficacité du BCG selon les études. Dans les essais prospectifs, deux facteurs expliquent à eux seuls la variabilité observée: la qualité des études et la distance vis-à-vis de l'équateur du lieu de l'étude [10.17]. Ce dernier facteur reflète vraisemblablement en grande partie la différence de prévalence des mycobactéries de l'environnement. En effet un contact avec ces bactéries offre un certain degré de protection [10.20] qui, s'il a lieu préalablement à la vaccination, diminue d'autant la protection conférée par l'administration ultérieure du BCG. Une étude récente comparant les réponses immunitaires à la vaccination entre des adolescents vivant au Malawi et au Royaume-Uni conforte cette hypothèse [10.21].

En tout état de cause, la protection conférée par le BCG entraîne essentiellement une protection individuelle du sujet vacciné. En effet, le BCG protège contre les formes extrapulmonaires de l'enfant, qui ne sont pas des maladies contagieuses, et probablement dans une certaine mesure contre les formes pulmonaires de l'enfant, exceptionnellement bacillifères. Ce vaccin n'a donc pratiquement pas d'impact sur la circulation du bacille tuberculeux, phénomène lié à la fréquence de la tuberculose pulmonaire bacillifère de l'adulte, forme sur laquelle le BCG n'est très vraisemblablement pas efficace. Il s'agit donc d'un vaccin que l'on peut qualifier d'«égoïste», sans effet de protection collective, ce qui explique le peu de différence dans les tendances épidémiologiques globales de la tuberculose entre des pays *a priori* relativement comparables, vaccinant ou ne vaccinant pas avec le BCG.

Cependant le suivi de l'épidémiologie de la tuberculose dans les pays qui ont décidé d'interrompre la vaccination BCG confirme l'impact de cette décision sur l'incidence de la tuberculose de l'enfant, apportant ainsi une confirmation *a posteriori* de l'efficacité du BCG chez l'enfant.

B Impact épidémiologique de la primovaccination BCG

Plusieurs publications relatent l'impact d'une modification de la politique de vaccination BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose.

1 Expérience suédoise d'arrêt de la vaccination

En 1975, la Suède a décidé d'interrompre la vaccination systématique des nouveau-nés. L'incidence globale de la tuberculose a continué à décroître au même rythme après la vaccination qu'avant. Cependant chez les enfants, une augmentation du nombre de cas a été observée après 1975. L'incidence de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans est passée de 1 cas pour 100 000 enfants pour les cohortes nées avant 1975 à 8,1 pour 100 000 pour celles nées entre 1975 et 1980. Cette augmentation a surtout porté sur les enfants nés de parents étrangers, chez qui l'incidence a été multipliée d'un facteur 15 [10.22 , 10.23]. Elle s'est accompagnée d'une augmentation des infections à mycobactéries atypiques [10.24]. Les autorités de santé ont donc renforcé au début des années 1980 la recommandation de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose (essentiellement les enfants issus de familles venant

de pays à forte prévalence, qu'ils soient nés en Suède ou à l'étranger). Cette mesure a permis de réduire l'incidence de la maladie, dans la cohorte des enfants nés entre 1981 et 1985, à 4 cas pour 100 000 enfants. En particulier, la diminution de l'incidence de la tuberculose chez les enfants ciblés par le BCG, concomitante d'une augmentation de la couverture vaccinale dans cette population, de 35 à 79%, a permis d'estimer l'efficacité du BCG entre 62 et 85% [10.22]. Cependant, à la fin des années 1980, malgré cette vaccination sélective, l'incidence de la tuberculose restait supérieure chez les enfants de parents étrangers à celle observée chez les enfants de parents suédois.

2 Expérience tchèque d'arrêt de la vaccination

La vaccination BCG systématique des nouveau-nés a été interrompue dans une région de la République tchèque en 1986 et remplacée par une vaccination sélective des enfants à risque (enfants vivant au contact de malades tuberculeux ou enfants pour lesquels un suivi tuberculinique régulier paraissait difficile). Comme en Suède, une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez l'enfant a été observée et l'efficacité du BCG, calculée par comparaison avec l'incidence de la tuberculose chez l'enfant dans le reste du pays, a été estimée entre 65 et 80%. Cependant le faible excès de cas observé, lié à l'interruption de la vaccination systématique, a été jugé par les auteurs comme étant compensé par le bénéfice apporté par la possibilité d'utiliser le test tuberculinique comme outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse [10.25].

3 Expérience allemande d'arrêt de la vaccination

En juin 1975, la vaccination BCG des nouveau-nés a été totalement interrompue en RFA alors qu'elle était maintenue en RDA. À partir d'août 1977, elle a légèrement repris en RFA, mais la couverture est restée inférieure à 10%. Pendant la période du 1^{er} juin 1977 au 31 décembre 1978, à l'issue d'une surveillance active dans les 2 pays, 57 cas de méningites tuberculeuses ont été diagnostiqués en RFA pour une cohorte de naissance de 2,1 millions de nouveau-nés alors qu'en RDA, où la couverture des nouveau-nés était proche de 100%, aucune méningite tuberculeuse n'a été notifiée pour une cohorte de naissance de 0,8 million de nouveau-nés. Les auteurs insistent sur la similitude de la situation épidémiologique de la tuberculose en 1975 entre les 2 pays, et de l'accès et de la qualité des soins. Ils concluent à l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant, même dans les pays de faible endémicité de tuberculose [10.26].

4 Expérience irlandaise de diversité des politiques vaccinales BCG

Une comparaison des motifs d'hospitalisation entre les comtés où la vaccination BCG était pratiquée à la naissance et ceux où elle ne l'était pas a été effectuée en Irlande pour la période 1981-1989. Elle a montré un risque relatif de tuberculose de 3,8 (IC 95%: 1,7-8,9) chez les enfants de moins de 15 ans pour les comtés ne vaccinant pas à la naissance. La responsabilité de la vaccination dans la différence observée était attestée par l'absence de différence entre les 2 types de comtés pour les taux d'incidence de la tuberculose au-delà de 15 ans, résultat en faveur de la comparabilité des comtés vaccinant et ne vaccinant pas, quant à leurs caractéristiques sociodémographiques [10.27].

Une seconde étude irlandaise a confirmé ces résultats: elle a montré un risque relatif de présenter une tuberculose, pour les enfants de moins de 15 ans vivant dans les comtés ne vaccinant pas à la naissance par rapport à ceux vivant dans les comtés vaccinant, de 1,92 (IC 95%: 1,47-2,4) en 1986 et de 2,12 (IC 95%: 1,75-2,58) en 1991. À partir de cette étude, les auteurs ont estimé à 650 et 550, respectivement en 1986 et 1991, le nombre de vaccinations BCG nécessaires pour éviter un cas de tuberculose [10.28].

5 Évolution de la politique vaccinale en Europe

Il faut noter que toutes ces observations datent de 15 à 30 ans, et qu'aucun de ces pays n'a repris depuis la vaccination généralisée des enfants. La tendance à n'offrir la vaccination qu'à des enfants «à risque», voire à ne plus recommander la vaccination du tout s'est propagée et, en 2006, seuls le Portugal et l'Irlande (à l'exception de 2 comtés) maintiennent la vaccination généralisée des nouveau-nés.

III Politique vaccinale du BCG en France

A Calendrier vaccinal BCG jusqu'en 2004

En France, l'obligation vaccinale repose sur la loi du 5 janvier 1950. Les modalités vaccinales ont été modifiées de manière substantielle une première fois par un décret et un arrêté en date du 5 septembre 1996 [10.29], puis par un arrêté et un décret publiés en juillet 2004 [10.5 , 10.30].

Les textes de 1996 avaient essentiellement réduit la fréquence des tests tuberculiniques de contrôle de l'allergie. Ceux de 2004 ont définitivement supprimé toute revaccination par le BCG ainsi que l'ensemble des tests tuberculiniques de contrôle effectués en routine.

Ces textes n'avaient pas modifié la politique concernant la primovaccination par le BCG. Celle-ci restait obligatoire pour l'entrée en collectivité des enfants, c'est-à-dire, du fait de l'obligation de scolarisation à 6 ans, au plus tard à cet âge. Pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose, elle devait être pratiquée dès le 1^{er} mois de vie [10.31].

Dans les faits, la socialisation précoce des nourrissons français induisait une vaccination BCG précoce. La mesure de la couverture vaccinale réalisée à partir des certificats de santé du 24^e mois montrait que, chaque année, entre 80 et 85% des enfants étaient vaccinés par le BCG à 2 ans [10.32]. La couverture vaccinale à 6 ans était de 95% [10.3].

L'obligation vaccinale concernait également les adultes exposés par leur exercice professionnel. La liste des professions à risque est définie par le décret du 5 septembre 1996 [10.4].

Les textes réglementaires publiés en juillet 2004 précisaient qu'une preuve écrite d'une vaccination antérieure était requise pour pouvoir être considérée comme ayant souscrit à l'obligation vaccinale par le BCG. Toutefois, pour les personnes nées après la suspension de l'obligation de vaccination antivariolique, intervenue en 1979, donc ne pouvant présenter aucune autre cicatrice

vaccinale que celle du BCG, une cicatrice vaccinale était considérée comme une preuve de vaccination [10.5].

B Justifications de la suppression de la revaccination et des tests tuberculiniques

L'intérêt des revaccinations est très discuté et l'OMS a publié en 1995 une synthèse de la littérature sur la question. Les conclusions en étaient que «chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée et aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique. Les revaccinations multiples ne sont jamais indiquées (...)» [10.33]. L'Institut de veille sanitaire (InVS) a publié en 2001 un document sur l'impact épidémiologique de la vaccination BCG qui concluait également en faveur de la suppression de la revaccination BCG [10.34]. La principale justification de ces conclusions vient de l'absence de données attestant son efficacité. Les résultats des études menées au Chili et au Malawi plaident en défaveur de l'efficacité de la revaccination [10.35 , 10.36]. Les seules données en faveur d'un certain impact épidémiologique de la revaccination sont des données d'observation en provenance de Hongrie et de Pologne, sans groupe témoin, et donc considérées comme peu concluantes [10.37 , 10.38]. L'expérience finlandaise d'interruption de la revaccination des sujets se révélant tuberculinonégatifs à l'issue d'un contrôle effectué entre 11 et 13 ans vient conforter cette conclusion: cette décision n'a eu aucun impact négatif sur l'incidence de la tuberculose [10.39]. Enfin, une étude menée à Hong-Kong, où les enfants sont vaccinés systématiquement à la naissance, a conclu à l'absence de différence, en termes de risque de développer une tuberculose, entre les enfants, selon qu'ils avaient ou non participé au programme de revaccination mené à l'école primaire [10.40].

De plus, le dogme consistant à fonder la décision de revaccination sur l'intensité de la réaction tuberculinique ne repose pas sur des données scientifiques validées. Les données chez l'homme sont en faveur de l'absence de lien entre réaction tuberculinique et protection vaccinale. Cette conclusion s'appuie en particulier sur les données de l'essai anglais du *Medical Research Council* mené pendant 20 ans à partir de 1950, et qui fait autorité en matière d'étude d'efficacité du BCG [10.41]. En France, l'enquête menée par l'Institut Pasteur de Lille de 1948 à 1971 a également abouti à la conclusion de l'absence d'association entre allergie postvaccinale et protection clinique [10.42]. Comme le souligne l'OMS, «il convient de mettre fin à la pratique qui consiste à fonder la décision de revacciner un sujet par le BCG sur la réaction cutanée à la tuberculine...» [10.33]. Enfin, dans son analyse, l'InVS concluait à un impact pratiquement nul de la revaccination sur l'incidence des méningites et des miliaires tuberculeuses [10.34].

Ces différents éléments ont conduit le Conseil supérieur d'hygiène publique de France à recommander au ministère en charge de la Santé, sur proposition du Comité technique des vaccinations, la suppression des revaccinations des enfants ainsi que celle des adultes soumis à une obligation vaccinale professionnelle. Cette proposition était accompagnée d'une seconde recommandation concernant la suppression, chez l'enfant, des tests tuberculiniques postvaccinaux de routine. En effet, ces tests ne présentent plus

d'intérêt dans le cadre de la suppression de la revaccination et leur maintien aurait mis les médecins dans la situation très inconfortable de détecter des sujets tuberculinonégatifs sans pouvoir les revacciner. Il n'a pas été jugé utile de maintenir un test tuberculinique postvaccinal de référence, comme aide à l'interprétation d'un test tuberculinique effectué ultérieurement dans le cadre de l'investigation autour d'un cas de tuberculose. En effet, en pratique, la connaissance de l'allergie tuberculinique ancienne est très peu contributive au diagnostic d'infection tuberculeuse et à la décision de prescription d'une chimioprophylaxie chez un enfant au contact d'un cas de tuberculose bacillifère. Bien entendu, les tests tuberculiniques effectués par IDR dans le cadre de l'investigation autour d'un cas gardent toute leur importance et voient même leur intérêt renforcé par la plus grande facilité d'interprétation qui résultera de l'interruption de la revaccination. L'arrêté de juillet 2004 précise les circonstances dans lesquelles l>IDR à la tuberculine doit être pratiquée:

- pour vérifier l'absence de tuberculoseinfection ou de tuberculose-maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés sans test (circulaire DGS/SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG par voie intradermique);
- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions soumises à l'obligation vaccinale.

C Évolution de la politique de primovaccination BCG depuis 2004

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UNION) considère qu'il est permis d'envisager la cessation de la vaccination BCG systématique lorsque soit l'incidence moyenne des cas présentant une expectoration positive à l'examen direct est inférieure à 5 cas pour 100 000 habitants, soit l'incidence moyenne des méningites est inférieure à 1 cas pour 10 millions d'habitants, soit le risque annuel infectieux est inférieur à 0,1% [10.43]. Il est à noter que ce dernier paramètre ne peut être estimé dans un pays où la vaccination BCG est largement pratiquée.

En France, les données de la déclaration obligatoire permettent de conclure que l'incidence annuelle des formes BAAR+ et celle des méningites tuberculeuses de l'enfant sont toutes deux proches des seuils proposés par l'UNION (incidence des méningites pour la période 2000-2002: 0,4 cas pour 10 millions d'habitants, incidence brute des formes BAAR+: 4,6 pour 100 000 habitants, incidence des formes BAAR+ corrigée de la sous-notification: 5,7 pour 100 000 habitants). Au plan national, le nombre de cas de tuberculose évités chaque année par le BCG, dans la situation épidémiologique actuelle de la tuberculose, est difficile à estimer, en particulier du fait de l'incertitude qui persiste sur l'efficacité du BCG contre les différentes formes de tuberculose et sur la durée de la protection. Dans le cadre de l'expertise collective menée par l'Inserm en 2004, l'Institut de veille sanitaire a estimé à 320 le nombre de cas de tuberculose de l'enfant qui surviendraient en excès en cas d'interruption de la vaccination, pour une efficacité du BCG de 75% vis-à-vis des méningites et des

miliaires tuberculeuses et de 50% pour la prévention de l'ensemble des autres formes de tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans [10.16].

Ces mêmes travaux ont montré qu'environ 75% des cas de tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans surviennent chez des enfants à risque élevé de tuberculose, défini par le fait d'être né dans un pays de forte prévalence de la maladie, ou d'une famille originaire d'un tel pays, ou par l'existence d'un antécédent de tuberculose familial. Les données du recensement national de 1999 et d'une étude complémentaire réalisée par l'INED [10.44] permettent d'estimer à environ 100 000 le nombre d'enfants vivant en France répondant à au moins un de ces critères d'enfant à risque. Ainsi la vaccination ciblée sur moins de 15% des enfants permettrait d'éviter environ les trois quarts des cas de tuberculose qui sont actuellement évités par la vaccination généralisée des enfants, soit 240 des 320 cas (*tab. 10.1*). Elle permettrait de réduire de plus de 85% la fréquence des effets secondaires de la vaccination et, en particulier, d'éviter 11 des 12 BCGites disséminées survenant en France chaque année. Cependant une vaccination sélective aurait très vraisemblablement comme conséquence une diminution de la couverture vaccinale dans la population ciblée, ne serait-ce que par l'abrogation de l'obligation vaccinale qu'elle entraînerait. Si la couverture vaccinale dans la population des enfants à risque n'était plus que de 50%, près de 200 cas de tuberculose additionnels surviendraient chaque année. De plus, si l'efficacité du BCG était en fait plus élevée, l'impact épidémiologique de l'allègement des activités de vaccination serait plus élevé. Enfin la vaccination ciblée pouvait rencontrer des difficultés majeures en termes de mise en œuvre opérationnelle et d'acceptabilité sociale [10.16].

Tableau 10.1 Estimation de l'impact épidémiologique, chez les enfants de moins de 15 ans, de différentes options de vaccination BCG selon le niveau de couverture

	BCG ciblé: couverture vaccinale 95%	BCG ciblé: couverture vaccinale 50%	Arrêt total du BCG
Cas de tuberculose additionnels (% d'augmentation)	80 (+ 20%)	195 (+ 50%)	320 (+ 81%)
Effets secondaires du BCG évités	10 BCGites disséminées 260 adénites suppurées	11 BCGites disséminées 280 adénites suppurées	12 BCGites disséminées 300 adénites suppurées

Au vu de ces différents éléments, le maintien de la vaccination généralisée pouvait apparaître comme l'option à privilégier. Cependant, la disparition de la vaccination par multipuncture fin 2005 a modifié considérablement les données du problème. En effet, l'enquête menée en 1997 par la Direction de la

recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère de la Santé a montré que 92% des primovaccinations étaient effectuées par multipuncture [10.3] et des enquêtes menées en 2005 ont montré qu'une proportion importante des médecins vaccinateurs n'étaient pas prêts à vacciner les jeunes nourrissons par voie intradermique [10.45]. Les données disponibles fin 2006 montraient une diminution de moitié des activités de vaccination BCG au 1^{er} semestre 2006, en comparaison avec le 1^{er} semestre 2005. L'ensemble de ces éléments ont conduit le ministère de la santé à suspendre, en juillet 2007, l'obligation vaccinale BCG. Elle a été remplacée par une forte recommandation de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose, si possible à la naissance ou dans le premier mois de vie. La définition d'un enfant à risque inclut tout enfant:

- né dans un pays de forte endémie tuberculeuse;
- dont au moins l'un des parents est originaire dans l'un de ces pays;
- devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays;
- ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs);
- résidant en Île-de-France ou en Guyane;
- dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...), ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

IV Vers de nouveaux vaccins

Grâce à la mobilisation importante de nombreuses équipes, soutenue par l'importante mobilisation de fonds qu'a entraîné le choix de la tuberculose comme une des trois priorités mondiales en termes de lutte contre les maladies transmissibles, la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose s'est considérablement accélérée au cours des dix dernières années. Les réponses immunitaires induites par le BCG ont été étudiées avec des modèles animaux comme la souris, le cobaye et le macaque avant que ne débutent chez l'homme des essais cliniques [10.46 , 10.47].

On sait depuis longtemps que la réponse humorale à elle seule ne protège pas contre la tuberculose. En revanche, les réponses cellulaires jouent un rôle majeur. La réponse cellulaire de type Th1 restreinte par le CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) est essentielle dans la protection [10.14]. Les réponses cytotoxiques restreintes par le CMH I jouent aussi un rôle important. Les autres réponses, appelées jusqu'à présent réponses non conventionnelles, comme les réponses des cellules T et les réponses restreintes par les molécules CD1 induites et/ou dirigées contre des antigènes mycobactériens, existent après infection ou vaccination par le BCG. Leurs rôles dans la protection contre la tuberculose est en cours d'étude [10.48].

Des antigènes induisant une réponse cellulaire de type Th1 ont donc été recherchés. Ceux qui étaient reconnus par des patients tuberculeux ou des sujets contacts ont été criblés puis testés dans des modèles animaux. Des

nouveaux vaccins, plus efficaces que le BCG dans des modèles animaux, sont maintenant disponibles pour des essais cliniques. Des vaccins sous-unités, protéines ou poxvirus recombinants pourraient être utilisés en complément du BCG. Dans des études précliniques, une protection supérieure à la vaccination par le BCG est observée si on utilise un protocole consistant en une première vaccination par le BCG suivie d'une vaccination par l'un de ces nouveaux vaccins [10.49]. Ce type de protocole est important parce que la vaccination BCG sera conservée dans les régions endémiques pour la tuberculose.

Des souches atténuées de *M. tuberculosis* ou des souches recombinantes de BCG plus efficaces que le BCG ont également été obtenues au cours des dix dernières années. L'évaluation de l'innocuité de ces nouveaux vaccins vivants est en cours dans plusieurs modèles animaux, y compris des modèles mimant une immunodépression. Ces vaccins vivants, plus efficaces que le BCG dans les essais précliniques jusqu'à présent réalisés, pourraient être utilisés si les vaccins sous-unités ne s'avéraient pas prometteurs à l'issue des essais cliniques [10.50].

La vaccination classique avec le BCG pourra être maintenue pour éviter les cas graves de maladie tuberculeuse de l'enfant comme les méningites. Les nouveaux vaccins interviendront en supplément du BCG pour augmenter l'efficacité vaccinale et il serait possible de concevoir des protocoles de stimulation par des protéines recombinantes avec un adjuvant adéquat ou par des virus recombinants. Pour les populations qui ne sont pas vaccinées par le BCG, une vaccination directe avec des virus recombinants ou des protéines recombinantes pourrait être envisagée.

[Retour au début](#)

Conclusion

Quatre-vingts ans après la mise au point du BCG, et l'utilisation large de ce vaccin en France, la situation actuelle est en pleine évolution. L'obligation vaccinale a été prônée en 1950 alors que le bénéfice de la vaccination était indiscutable, compte tenu de l'importance de la maladie. En 2006, la maladie a diminué, grâce à l'augmentation du niveau de vie, et au dépistage et à la prise en charge des cas contagieux de tuberculose. La maladie persiste cependant dans certaines catégories socio-économiques défavorisées, chez lesquelles la vaccination des nouveau-nés apporte une protection individuelle indéniable. De nouveaux vaccins sont en cours de mise au point.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[10.1] Debré R, Bernard E. État actuel de la lutte antituberculeuse en France. In: Viborel L, éd. *Savoir prévenir*. Paris: Viborel éd., 1939: 165-74. Cité ici

[10.2] Lert F. Émergence et devenir d'un système de prévention: le système de prise en charge de la tuberculose. Thèse de 3e cycle, sous la direction de E. Levy. Paris: Université Paris-IX, 1980. Cité ici

[10.3] Badeyan G, Guignon N. Vaccination contre la tuberculose. DREES. Études et Résultats 1999; 8. Cité ici

[10.4] Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Normes pour les substances biologiques. Geneva: OMS, 1987: 845. Ser Rap techn n° 745. Cité ici

[10.5] Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. JO 2004; 174: 13511. Cité ici

[10.6] Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbask H, Landmann H et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63: 47-59. Cité ici

[10.7] Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the interdermal Copenhagen 1331 vaccine in neonates in Durban. South Africa. Bull World Health Organ 2001; 79: 337-43. Cité ici

[10.8] Orwa SL, Mahon R, Arthur N, Gilvarry J, Connolly K. Adverse reactions to the Danish BCG vaccine in Ireland. ESPID 2005; 396 [Abstract]. Cité ici

[10.9] Teo SS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine associated suppurative lymphadenitis. Vaccine 2005; 23: 2676-9. Cité ici

[10.10] Goraya JS, Viridi VS. Treatment of Calmette-Guerin bacillus adenitis: a meta analysis. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 632-4. Cité ici

[10.11] Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants. Synthèse et recommandations de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006, 13 décembre 2006: 49 p. Cité ici

[10.12] Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tub Res 1984; 21: 107-93. Cité ici

[10.13] Kröger L, Brander E, Korppi M, Wasz-Hockert O, Backman A et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guerin vaccines: twenty nine years of experience. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 113-6. Cité ici

[10.14] Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Ann Rev Immunol 2002; 20: 581-620. Cité ici

[10.15] Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F et al. Idiopathic disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. Pediatrics 1996; 98: 774-8. Cité ici

[10.16] Expertise collective. Tuberculose. Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris: Inserm, 2004. Cité ici

[10.17] Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271: 698-702. Cité ici

[10.18] Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154-8. Cité ici

[10.19] Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. Pediatrics 1995; 96: 29-35. Cité ici

[10.20] Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Steunou C, Zinsou C, Guedenon A et al. Prophylactic effect of Mycobacterium bovis BCG vaccination against osteomyelitis in children with Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer). Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 1389-91. Cité ici

[10.21] Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. Lancet 2002; 359: 1393-401. Cité ici

[10.22] Romanus V. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65: 32-5. Cité ici

[10.23] Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedishborn children between 1969 and 1989. Tuberc Lung Dis 1992; 73: 150-61. Cité ici

[10.24] Romanus V. Mycobacterial infections in Sweden. Scand J Infect Dis 1995; 98 (Suppl): 15-6. Cité ici

[10.25] Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. Tuberc Lung Dis 1993; 74: 167-72. Cité ici

[10.26] Wasz-Hockert O, Genz H, Landmann H, Ocklitz HW. Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63: 52-4. Cité ici

[10.27] Johnson H. Neonatal BCG policy and childhood tuberculosis in the Republic of Ireland. Comm Dis Rep 1993; 3: 132-4. Cité ici

[10.28] Kelly P, McKeown D, Clancy L. Neonatal BCG vaccination in Ireland: evidence of its efficacy in the prevention of childhood tuberculosis. Eur Respir J 1997; 10: 619-23. Cité ici

[10.29] Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant le Code de la santé publique. Bull

Epidemiol Hebd 1996; 41 (Suppl). Cité ici

[10.30] Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du Code de la santé publique (deuxième partie: «Décrets en Conseil d'État»). JO 2004; 152: 12061. Cité ici

[10.31] Calendrier vaccinal 2004. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 19 mars 2004. Bull Epidemiol Hebd 2004; 28-29: 121-32. Cité ici

[10.32] Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. Bull Epidemiol Hebd 2003; 36: 169-72. Cité ici

[10.33] WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. WHO Wkly Epidem Rec 1995; 70: 229-31. Cité ici

[10.34] Lévy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Revue de la littérature et analyse des données disponibles. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire, 2001. Cité ici

[10.35] Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet 1996; 348: 17-24. Cité ici

[10.36] Sepulveda RL, Parcha C, Sorenson RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. Tuberc Lung Dis 1993; 73: 372-7. Cité ici

[10.37] Kubit S, Czajka S, Olakowski T, Piasecki Z. Effectiveness of BCG vaccination. Pediatr Pol 1983; 58: 775-81. Cité ici

[10.38] Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology: a review. Tuberc Lung Dis 1992; 73: 252-61. Cité ici

[10.39] Tala-Heikkilä MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1324-7. Cité ici

[10.40] Leung CC, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung M, Chan CK, Chang KC. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 717-23. Cité ici

[10.41] D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. Br Med J 1977; 2: 293-5. Cité ici

[10.42] Gernez-Rieux C, Gervois M. Protection conférée par le BCG pendant les vingt années suivant la vaccination. Bull WHO 1973; 48: 139-54. Cité ici

[10.43] International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tubercle Lung Dis 1994; 75: 179-80. Cité ici

[10.44] Tribalat M. Une estimation des populations d'origine étrangère en France en 1999. Population-F 2004; 58 (1). Cité ici

[10.45] De La Rocque F, Cohen R, Vie le Sage, Bocquet A, Boucherat M, Lévy-Bruhl D. Enquête sur les pratiques actuelles et futures du vaccin contre la tuberculose auprès des pédiatres et généralistes en France. Arch Pediatr 2005; 12: 1665-9. Cité ici

[10.46] Collins HL, Kaufmann HE. Prospects for better tuberculosis vaccines. Lancet Infect Dis 2001; 1: 21-8. Cité ici

[10.47] Girard MP, Fruth U, Kieny MP. A review of vaccine research and development: tuberculosis. Vaccine 2005; 23: 5725-31. Cité ici

[10.48] Gilleron M, Stenger S, Mazorra Z, Wittke F, Mariotti S et al. Diacylated sulfoglycolipids are novel mycobacterial antigens stimulating CD1-restricted T cells during infection with Mycobacterium tuberculosis. J Exp Med 2004; 199: 649-59. Cité ici

[10.49] Horwitz Ma, Harth G, Dillon BJ, Maslesa-Galic S. Recombinant Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccines expressing the Mycobacterium tuberculosis 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 13853-8. Cité ici

[10.50] Pym As, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis, BCG and Mycobacterium microti. Mol Microbiol 2002; 46: 709-17. Cité ici

Chapitre 11 Vaccination Contre la Poliomyélite: de la Mise au Point des Vaccins à L'éradication Mondiale

Michel Rey

Nicole Guérin

Points essentiels

La poliomyélite est une infection virale due à trois types différents de picornavirus, de la famille des entérovirus. Bénigne ou asymptomatique dans la majorité des cas, elle se traduit parfois par des paralysies flasques souvent définitives, en cas d'atteinte du système nerveux. Il n'y a pas de traitement étiologique, seule la vaccination est en mesure de lutter contre cette infection virale.

Les premiers vaccins sont apparus en 1954, grâce à la possibilité d'inactiver les poliovirus cultivés sur cellules et de préparer un vaccin inactivé injectable (Salk). La mise au point ultérieure de vaccin vivant atténué (Sabin), d'administration orale, a permis d'atteindre plus facilement les enfants des pays tropicaux, mais il a été observé d'exceptionnels retours à la neurovirulence, sous forme de paralysies liées au vaccin.

À l'échelle mondiale, un *programme d'éradication de la poliomyélite* a été mis en place dès 1988 par l'OMS. Il est fondé sur le renforcement de la vaccination de routine par campagnes de masse et sur l'amélioration de la surveillance clinique et virologique des paralysies flasques aiguës. Un programme de confinement des poliovirus sauvages dans les laboratoires s'est ajouté à ces stratégies en 2002.

En France, le dernier cas de poliomyélite autochtone a été observé en 1989, le dernier cas importé en 1995. La vaccination généralisée des nourrissons est obligatoire depuis 1964 et la couverture vaccinale par trois doses est supérieure à 95%. L'utilisation du vaccin inactivé injectable est exclusive depuis 1986. La surveillance repose sur la déclaration obligatoire des cas de poliomyélite, avec signalement dès le stade de suspicion. Entre 2000 et 2004, aucun poliovirus sauvage n'a été retrouvé dans les prélèvements analysés par le réseau de surveillance des entérovirus, seuls des poliovirus vaccinaux ont été mis en évidence dans des selles d'enfants venus de pays utilisant le vaccin polio oral, et des poliovirus Sabinlike de types 2 et 1 dans les eaux usées.

La vigilance des cliniciens et des virologues reste de mise, qui doivent penser au risque d'importation de virus sauvages par un malade ou un porteur de virus, évoquer la poliomyélite devant une paralysie flasque aiguë non traumatique, non typique d'un Guillain-Barré et pratiquer une recherche virologique.

La mise en oeuvre du plan de confinement des poliovirus sauvages en laboratoire a été initiée en 2000, et seuls 46 laboratoires détiennent encore du matériel potentiellement contaminé, 10 du poliovirus vivant et 47 du virus vaccinal, sur les quelque 8 000 interrogés.

Au niveau mondial, trois régions de l'OMS, Amériques, Pacifique occidental,

Europe, sont déclarées exemptes de poliomyélite depuis 2002.

Seulement six pays restaient endémiques en 2004, mais une réexpansion de la maladie s'est faite, en Afrique puis en Asie, en 2005, à partir du nord du Nigeria. Des campagnes de masse (Journées nationales de vaccination), l'action la plus efficace pour achever l'élimination de la poliomyélite, ont été reprogrammées dans les pays endémiques ou recontaminés, mais n'ont pas encore jugulé les épidémies: 1 820 cas ont encore été notifiés dans le monde en 2006.

L'insuffisance actuelle des ressources disponibles risque également de repousser l'échéance de l'éradication.

Divers problèmes préoccupants vont se poser à la période de postéradication: la durée de circulation des poliovirus-vaccins vivants prolongée chez les immunodéficients, le financement de l'utilisation préférentielle de vaccin inactivé, la durée de la surveillance de la maladie imposée dans tous les pays, la réussite du confinement mondial des poliovirus, le risque de réintroduction de la poliomyélite dans des populations qui ne seraient plus vaccinées...

I Poliomyélite: un très vieux fléau

Cette endémo-épidémie, qui afflige l'humanité depuis la nuit des temps, identifiée par quelques images dès l'antiquité égyptienne, a davantage pesé sur la santé des populations par les nombreuses infirmités motrices définitives qu'elle a provoquées que par la mortalité dont elle est la cause par insuffisance respiratoire [11.2 , 11.39].

Ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle que cette paralysie endémo-épidémique a été identifiée (maladie de Heine-Medin, paralysie infantile), et qu'au début du XX^e siècle qu'elle a été attribuée à un virus inoculable au singe, lequel a finalement été isolé et cultivé en 1949 sur milieux cellulaires. Trois poliovirus (de types 1, 2 et 3), immunologiquement différents, sont en cause; ce sont des picornavirus, appartenant au genre entérovirus.

Saisonnière (sévissant en été et au début de l'automne), l'infection est contractée par voie orale, transmise surtout de personne à personne (par transmission féco-orale, facilitée par le défaut d'hygiène), mais aussi à partir de l'environnement, les poliovirus pouvant survivre quelques semaines dans l'eau, en belle saison.

Dans la grande majorité des cas, l'infection est bénigne ou asymptomatique, en général non décelable cliniquement, ce qui obère la surveillance épidémiologique. L'atteinte du système nerveux, liée au neurotropisme, surtout médullaire, des poliovirus, ne survient que dans moins de 1% des cas d'infection. Elle se traduit le plus souvent par des paralysies flasques souvent définitives, invalidantes, pouvant entraîner la mort par paralysie respiratoire. Des trois poliovirus, c'est le virus de type 1 qui est le plus répandu dans le monde et le plus neuropathogène.

Les progrès de l'hygiène apparus dans les pays développés après la Seconde Guerre mondiale ont aggravé le poids de la maladie, en diminuant la circulation des virus et en retardant l'infection, qui a de plus en plus touché les

adolescents et les jeunes adultes, beaucoup plus enclins que les jeunes enfants à présenter des formes paralytiques, comme cela a été observé dans les pays industrialisés, où les dernières épidémies ont touché plus d'adultes que d'enfants après 1945. Rappelons que c'est la multiplication des détresses respiratoires poliomyélitiques qui ont fait créer par Lassen la réanimation respiratoire à Copenhague, en 1954.

La poliomyélite s'est affirmée comme un problème majeur de santé publique, jusqu'à la mise en place de la généralisation de la vaccination des enfants: en 1974, on estimait à 500 000 le nombre annuel de nouveaux infirmes fabriqués par la polio, l'immense majorité d'entre eux étant contaminés dans les pays en développement, très infectés et non vaccinés.

Il n'y a pas de traitement étiologique de cette infection virale. Seule la vaccination est en mesure de lutter efficacement contre la poliomyélite.

L'homme étant l'unique réservoir de virus dans la nature, le portage prolongé de virus chez les sujets infectés rare, la survie du virus dans l'environnement peu durable, la poliomyélite est donc une infection éradicable, comme l'était la variole, comme le sont en principe la rougeole, la rubéole, les oreillons, toutes ces infections virales étant évitables par une vaccination efficace.

II De la découverte des virus à la mise au point des vaccins

C'est l'isolement et la culture cellulaire des poliovirus qui a permis, en 1949, par Enders, Weller et Robbins, de mettre en route la préparation des deux vaccins [11.1 , 11.3 , 11.4]. Dans une première étape, c'est le vaccin mis au point en 1954 par Salk, inactivé par le formol et la chaleur, injectable, qui a été utilisé avec succès de 1955 à 1961 [11.5]. En France, c'est une autre version du vaccin, mise au point par Lépine, inactivée par le formol et la bêtapropiolactone, qui a été un temps utilisée. La deuxième étape a été la mise au point des vaccins vivants atténués, administrés par voie orale [11.6]. À la suite d'une épidémie d'accidents neurologiques consécutifs à l'administration d'un lot de vaccins Salk insuffisamment inactivés (1955), l'usage du vaccin Sabin, considéré comme avantageux aux plans pratique, économique, immunologique, est devenu dès 1962 prépondérant, voire exclusif dans la plupart des pays.

A Vaccin inactivé injectable

Le vaccin Salk [11.5], trivalent, est actuellement préparé sur cellules Vero, et inactivé par le formol. Injectable, il est administré seul ou combiné avec les autres vaccins inactivés d'usage courant: diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B. Son efficacité est remarquable, en dépit d'un incident de parcours (une petite épidémie finlandaise due à un poliovirus de type 3) qui a conduit à renforcer son pouvoir antigénique. Il induit une réponse immunitaire protectrice (IgG) vis-à-vis des trois poliovirus dans au moins 90% des cas, après deux injections faites à au moins 1 mois d'intervalle. Après une troisième dose, la protection conférée dure au moins 10 ans. La protection immunitaire est surtout liée aux anticorps sériques neutralisants. La réponse en anticorps sécrétoires est tardive et partielle, et elle ne s'opposerait au portage et à l'excrétion fécale de

virus que dans 20 à 30% des cas. Très bien toléré, le vaccin inactivé ne connaît pas de contre-indications (mis à part quelques très rares cas de sensibilisation au formol et aux antibiotiques résiduels). Il est relativement thermostable.

B Vaccin vivant oral

Les trois souches du vaccin Sabin [11.6] ont été atténuées par passages multiples sur divers substrats cellulaires qui leur ont fait perdre leur neurovirulence. Ce vaccin est préparé sur rein de singe. Il est exempt de tout contaminant connu. Il est administré par voie orale.

Deux à trois doses successives sont nécessaires pour obtenir une séroconversion de plus de 90% aux trois sérotypes. La réponse immunitaire est moindre dans les pays tropicaux, peut-être en raison d'une interférence entre les virus-vaccins et d'autres entérovirus. Dans ces pays, 4 ou 5 doses paraissent nécessaires pour assurer une protection suffisante. La réponse immunitaire est à la fois sérique et sécrétoire chez 70 à 80% des vaccinés. Les IgA de surface, pharyngées et intestinales, acquises par la vaccination orale peuvent s'opposer efficacement à la circulation des virus sauvages dans les communautés vaccinées. Excrété pendant plusieurs semaines dans les selles des vaccinés, le vaccin vivant est contagieux, et peut se répandre dans l'entourage des vaccinés.

Le vaccin vivant est thermosensible et doit impérativement être conservé au réfrigérateur. Il peut être congelé.

Généralement très bien toléré, ce vaccin peut néanmoins provoquer de rares accidents neurologiques en retrouvant sa neurovirulence originelle. Le risque d'accident a été évalué à 1 cas pour 1,5 à 2,5 millions de doses distribuées. Ce risque concerne les sujets vaccinés (surtout après la première prise de vaccin), mais aussi leur entourage. Les immunodéprimés sont plus particulièrement exposés, et l'immunodépression est une contre-indication formelle à ce vaccin vivant.

Le retour à la neurovirulence peut s'accompagner d'un retour à la capacité de provoquer des épidémies, comme l'a montré la survenue de plusieurs épidémies récentes dans des populations très insuffisamment vaccinées [11.7]: celle d'Hispaniola (21 cas observés, dus à un poliovirus de type 1 dérivé du virus-vaccin, en 2000-2001 à Saint-Domingue et Haïti), suivie par celles décelées aux Philippines (3 cas dus à un poliovirus de type 1) et à Madagascar (5 cas dus à un poliovirus de type 2). Une épidémie égyptienne plus ancienne (1988-1993) de 30 cas a été rétrospectivement attribuée à un virus-vaccin de type 2 [11.8]. Ce risque préoccupant de dérive des virus-vaccins, avec retour à la neurovirulence et à la capacité de provoquer des épidémies chez les vaccinés et dans la communauté environnante, serait lié à une recombinaison du virus-vaccin avec d'autres entérovirus.

Un autre problème est posé par l'excrétion prolongée de virus-vaccin chez certains individus immunodéficients [11.9] ainsi que celle de l'éventuelle persistance des virus-vaccins dans l'environnement [11.10].

III Mise en place de la vaccination généralisée

Les deux vaccins se sont trouvés assez vite en compétition. Leurs avantages et inconvénients respectifs ont conduit à définir deux stratégies de vaccination [11.1 , 11.4 , 11.11].

Le vaccin inactivé (VPI) a l'avantage d'être à la fois très efficace, très bien toléré, et relativement thermostable. Il a l'inconvénient, partagé avec de nombreux vaccins, d'être injectable, mais il peut être combiné avec plusieurs autres vaccins d'usage courant, et être administré avec eux en une seule injection. Ses autres défauts sont d'induire peu d'anticorps sécrétoires, d'être plus onéreux et plus difficile à produire que le vaccin vivant oral (VPO). Le vaccin inactivé a été exclusivement utilisé, dès sa sortie, par quelques pays européens (Pays-Bas, Suède, Finlande, Islande). En France, où la vaccination a été rendue obligatoire chez le jeune enfant en 1964, les deux vaccins ont d'abord coexisté, avant que se soit imposé l'usage exclusif du vaccin inactivé (trois doses à partir de l'âge de 2 mois et rappels chez l'enfant et l'adolescent, puis rappels tous les 10 ans chez l'adulte) [11.3 , 11.12 , 11.13]. Depuis quelques années, le vaccin inactivé a été progressivement adopté, pour des raisons de sécurité, dans la plupart des pays industrialisés, seul ou associé au vaccin oral, l'administration de deux doses de vaccin inactivé précédant celle du vaccin oral.

Les avantages du vaccin vivant, facile à administrer par prise orale, très efficace, induisant une protection à la fois sérique et sécrétoire, peu onéreux et facile à produire en grandes quantités, l'ont emporté sur ses inconvénients (risque faible d'accidents paralytiques, et même de petites épidémies, lié à un possible retour de la neurovirulence). C'est pourquoi il a été exclusivement utilisé dans la plupart des pays, y compris, jusqu'à une époque récente, dans de nombreux pays industrialisés. Dans les pays en développement, la vaccination orale, qui exclut le risque d'accident iatrogénique, surtout infectieux, lié aux injections, a été incluse dès 1975 dans le programme élargi de vaccination, les trois prises conventionnelles recommandées dans les premiers mois de la vie étant de préférence précédées par une dose initiale administrée dès la naissance.

IV Programme d'éradication mondiale

Après le succès de l'éradication mondiale de la variole, confirmée en 1980, 3 ans après le dernier cas observé en 1977 en Somalie, l'éradication de la poliomyélite pouvait à son tour être envisagée. Les pays industrialisés bien vaccinés ont progressivement fait disparaître l'endémie poliomyélitique, quel que soit leur choix vaccinal. Mais dans les pays en développement, le programme élargi de vaccination ne parvenait pas à éliminer la poliomyélite, même quand la couverture vaccinale atteignait 80%, et à plus forte raison quand elle était insuffisante. Il a donc fallu repenser et renforcer les stratégies de lutte.

En 1988 a été mis en place par l'OMS le programme d'éradication mondiale de la poliomyélite [11.14 , 11.15 , 11.16]. Ce programme comporte tout d'abord un *renforcement de la vaccination*, la vaccination de routine étant renforcée par d'éventuelles vaccinations de rattrapage et surtout par l'introduction de deux campagnes de masse annuelles, nationales ou locales, ciblées sur tous les enfants de moins de 5 ans (sur les moins de 15 ans dans certains pays). Utilisant

le vaccin oral, vivant et contagieux, ces campagnes de masse, en général bien acceptées par les populations, ont l'avantage d'élargir la couverture vaccinale au-delà des enfants vaccinés, et d'interrompre momentanément toute circulation des poliovirus sauvages. Elles ont eu dans plusieurs pays l'inconvénient de diminuer la motivation des populations vis-à-vis des vaccinations de routine.

Le deuxième volet du programme est le *renforcement de la surveillance*, d'une part celle de la couverture vaccinale, dont le fléchissement dans certains secteurs conduit à procéder à une vaccination de rattrapage, et d'autre part la surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la maladie poliomyélitique. C'est ainsi qu'a été mise en place dans la plupart des pays la surveillance des paralysies flasques aiguës, chaque cas détecté par les services de santé devant faire l'objet de deux prélèvements successifs de selles pour examen virologique dans un laboratoire référent [11.12].

À cette stratégie a été ajouté depuis 2002 par l'OMS un *programme de confinement* des poliovirus sauvages dans les laboratoires [11.14 , 11.17 , 11.18]. Les pays ont été incités à recenser les laboratoires susceptibles de conserver des poliovirus sauvages, et à réduire progressivement leur nombre tout en renforçant la sécurité de leur manipulation et de leur conservation. Dès aujourd'hui, ces laboratoires doivent se conformer au niveau BSL2 de sécurité. Lorsque la confirmation de l'éradication mondiale sera confirmée, 3 ans après le dernier cas détecté, seuls quelques laboratoires équipés du niveau de sécurité BSL3 seront autorisés à conserver des poliovirus vivants.

A Actions menées en France à la suite de l'élimination de la poliomyélite

En France, le dernier cas autochtone a été observé en 1989, et le dernier cas importé (chez un coopérant incomplètement vacciné, rentrant de Côte d'Ivoire) date de 1995 [11.11 , 11.19 , 11.20 , 11.21]. Une Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite en France a été mise en place en 1997. Le plan d'action défini par cette commission préconise:

- de poursuivre la vaccination généralisée obligatoire des enfants - ainsi que la revaccination périodique des adultes - avec l'usage exclusif du vaccin inactivé injectable, combiné à d'autres vaccins. Chez les jeunes enfants, à l'âge de 24 mois, la couverture vaccinale se maintient à 98% pour trois doses, à 87% pour 3 doses suivies d'un rappel;
- de renforcer la surveillance clinique et virologique. Comme dans plusieurs pays industrialisés débarrassés de la poliomyélite mais encore exposés à une importation en provenance de pays endémiques, pays où les paralysies flasques aiguës non traumatiques sont maintenant dans leur grande majorité des syndromes de Guillain-Barré, la surveillance systématique, clinique et virologique, de l'ensemble des PFA, telle que recommandée par l'OMS, n'a pas été retenue [11.22]. En revanche, un réseau national de surveillance clinique et virologique a été mis en place en 2000, coordonné par l'Institut national de veille sanitaire (InVs) et le Centre national de référence des entérovirus (Lyon). Ce réseau mobilise l'ensemble des laboratoires hospitaliers, il est ciblé sur l'ensemble des cas cliniques (neuroméningés, digestifs et autres) pouvant être rapportés à

une infection à entérovirus. Il a permis d'isoler quelques rares souches de poliovirus importés, sauvages ou plus souvent vaccinales (dites «Sabin-like») [11.23]. Parallèlement, une surveillance virologique de l'environnement est effectuée dans la région parisienne depuis 1975. Portant sur une population d'environ 9 millions de personnes, dont une proportion importante d'immigrés récents ou anciens restés en contact avec leur pays d'origine, elle a permis aussi de détecter quelques rares souches, surtout vaccinales, de poliovirus importés, et confirmé la disparition de la circulation autochtone de poliovirus.

La vigilance des cliniciens et des virologues doit bien entendu être renforcée, par une information et une sensibilisation périodiquement renouvelées, sachant que la grande majorité des personnels en exercice n'a jamais rencontré un seul cas de poliomyélite. La déclaration obligatoire, naguère imposée aux seuls cas confirmés, doit maintenant être adressée immédiatement à la DDASS, pour tous les cas suspects, dès leur découverte.

Le programme de confinement des poliovirus (sauvages et vaccinaux) a été mis en œuvre en 2000. Son opportunité a été confirmée par un accident de laboratoire, qui a fait croire à tort à la présence de poliovirus dans l'eau de la ville de Strasbourg.

Sur quelque 8 000 laboratoires interrogés, 46 disent détenir encore des échantillons potentiellement contaminés, 5 ont détruit les poliovirus qu'ils pouvaient conserver et tout matériel susceptible d'en contenir, 10 ont déclaré qu'ils souhaitent conserver des poliovirus vivants, pour des raisons de recherche, d'enseignement, de surveillance virologique, de production vaccinale (le vaccin inactivé est préparé à partir de poliovirus sauvages) et 47 détiennent du virus vaccinal [11.24].

B Progrès et difficultés de l'éradication mondiale

D'abord espérée pour l'an 2000, puis pour 2005, l'éradication mondiale a pris quelque retard, malgré l'obtention de l'élimination de la poliomyélite dans la plupart des pays [11.25 , 11.26 , 11.27 , 11.28 , 11.29 , 11.30 , 11.31]. L'éradication mondiale sera confirmée 3 ans après le dernier cas de poliomyélite confirmé détecté dans le monde. L'échéance officielle de l'éradication a dû être reportée à 2008, puis à 2010. Cette prévision plutôt optimiste ne sera respectée que si aucun cas confirmé, africain, asiatique ou autre, n'a plus été détecté après 2007 [11.14].

La poliomyélite est considérée comme éliminée dans trois régions OMS, dans le continent américain (dernier cas au Pérou, en 1991), dans la région du Pacifique occidental (dernier cas au Cambodge, en 1997), dans la région dite européenne, qui inclut notamment tous les pays de l'ex-URSS (dernier cas en Turquie, en 1998) [11.2]. Mais en 2004, alors que six pays seulement restaient encore endémiques, une épidémie explosive a éclaté au nord du Nigeria, à la suite de l'interruption des vaccinations, accusées de stériliser les femmes et de répandre le Sida [11.32]. À partir du Nord-Nigeria, la poliomyélite a été réimportée dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, ainsi qu'au Yémen et en Indonésie, où cette importation a pris une allure épidémique. En 2006, cinq

pays étaient encore considérés comme endémiques (Inde, Pakistan, Afghanistan, Nigeria, Niger) et près de 2 000 cas avaient été notifiés dans le monde, les deux principaux foyers étant le Nigeria (1 122 cas) et l'Inde du Nord (676 cas), où la vaccination se heurte aussi à des réticences dans certaines populations. La reprise et la multiplication des campagnes de vaccination de masse ont réussi à réduire notablement l'incidence mondiale de la polio à moins de 800 cas, d'après les notifications reçues par l'OMS en 2007. L'échéance de l'éradication mondiale, encore espérée, est bien entendu retardée, et la date de son obtention est devenue quelque peu problématique.

Autre difficulté du programme, l'insuffisance actuelle des ressources disponibles (275 millions USD manquaient en 2002), la motivation des donateurs s'étant quelque peu usée, après les efforts considérables consentis depuis 1988 par l'OMS, l'UNICEF, le CDC, le Rotary international, auxquels se sont ajoutés la fondation Bill et Melinda Gates et d'autres donateurs privés. La dernière étape s'avère plus longue et plus coûteuse que prévu.

Une étude économique s'est efforcée de montrer la rentabilité du programme d'éradication, malgré son coût global élevé (67 milliards USD), en économisant 128 milliards USD de soins, en évitant 4 millions de cas de paralysies, 855 000 décès, 40 millions de DALYs [11.33 , 11.34].

Quoi qu'il en soit, ce programme ambitieux et coûteux n'a pas manqué de soulever des questions éthiques [11.35]. N'y a-t-il pas d'autres priorités sanitaires dans les pays en développement, où les dépenses importantes dévolues à l'éradication de la polio pourraient couvrir d'autres besoins sanitaires majeurs, tels que le paludisme, la tuberculose, le VIH-Sida? Cependant, outre l'avantage de faire disparaître une maladie productrice de très nombreuses infirmités, dont le coût social est très lourd, ce programme peut avoir pour résultat de contribuer à l'émergence d'une culture de prévention. D'après Fogi, «l'éradication combat les inégalités et offre la meilleure réponse en matière de justice sociale» [11.35].

V Problèmes de la postéradication

Les problèmes soulevés par la postéradication sont multiples, préoccupants, et encore loin d'être résolus [11.21 , 11.35 , 11.36 , 11.37 , 11.38 , 11.39].

Combien de temps les poliovirus vivants vont-ils circuler après la disparition confirmée de la polio paralytique, sachant que ces virus peuvent être hébergés plusieurs années chez certains immunodéficients? C'est en fait le portage prolongé des virus dérivés du vaccin vivant, dont on sait la capacité de redevenir neuropathogènes et même épidémiogènes, qui est maintenant le plus préoccupant. En réalité ce risque paraît plutôt faible, un portage prolongé n'ayant été retrouvé que chez une petite minorité des immunodéficients investigués [11.9 , 11.35 , 11.40 , 11.41].

Contrairement à l'objectif du programme d'éradication de la variole, qui fut la suppression d'une vaccination certes efficace mais quelque peu dangereuse, l'objectif du programme polio est d'abord l'éradication de la maladie [11.42]. Mais depuis quelque temps, une évaluation des risques liés au vaccin vivant,

individuels (paralysies postvaccinales) et collectifs (bouffées épidémiques dues à un virus dérivé du virus-vaccin), ont incité à envisager d'interrompre assez vite la vaccination par le vaccin oral. Quelle stratégie vaccinale adopter après l'éradication [11.6 , 11.30 , 11.43 , 11.44 , 11.45 , 11.46]? Les pays industrialisés, qui ont déjà presque tous adopté le vaccin inactivé, combiné à d'autres vaccins usuels, n'ont pas de raison d'interrompre rapidement cette vaccination. Le problème se pose essentiellement pour les autres pays [11.4], qui devront choisir soit la cessation rapide de la vaccination par VPO tout en maintenant une surveillance renforcée, soit le remplacement du VPO par le VPI, en poursuivant la vaccination généralisée, soit l'introduction progressive du VPI, dans les pays dont les ressources le permettraient. Les débats sont en cours, les opinions s'affrontent. La cessation de la vaccination des enfants par le VPO est dorénavant envisagée par l'OMS dès la certification de l'éradication mondiale. La généralisation de l'usage du VPI est un idéal [11.43] qui se heurte à plusieurs obstacles, dont son coût, très supérieur à celui du VPO, et les capacités beaucoup plus limitées de sa production. En fait, le coût unitaire d'une dose d'IPV a déjà été réduit de 10 à 2 USD la dose pour les pays à faible revenus, et certains avancent qu'en augmentant la production, le coût unitaire pourrait encore être réduit à 0,5 USD. Certaines estimations ont montré que si on intègre les coûts des effets secondaires négatifs du VPO, le remplacement général de celui-ci par le VPI ne coûterait guère plus cher au programme (24 milliards de dollars US au lieu de 21 milliards) [11.4].

L'indispensable stockage d'importantes réserves de vaccins (et de quels vaccins?) dépend évidemment des stratégies adoptées et de l'éventuelle cessation de toute vaccination dans de nombreux pays en développement. La mise en réserve d'un stock important de VPO (de trois vaccins monovalents de préférence au vaccin trivalent) s'avère nécessaire, pour au moins 500 millions de doses pendant les 5 ans suivant l'éradication mondiale de la maladie.

Combien de temps faudra-t-il maintenir la surveillance de la polio paralytique dans tous les pays, et en particulier dans ceux qui auraient été amenés à abandonner la vaccination, ainsi que la surveillance de la circulation des poliovirus chez les humains et dans l'environnement? Cette double surveillance, clinique et virologique, devra certainement être poursuivie très longtemps [11.36].

Va-t-on réussir à confiner les poliovirus d'abord dans des laboratoires dûment répertoriés, actuellement sécurisés au niveau BSL2, ensuite, dès que l'éradication mondiale sera officiellement confirmée, dans quelques laboratoires de haute sécurité (BSL3), le but étant de minimiser, faute de pouvoir le supprimer complètement, le risque de réintroduction, accidentelle ou criminelle, de la poliomyélite [11.1 , 11.13 , 11.18 , 11.47]? Certes on ne peut écarter, dans un futur lointain, lorsque des populations seront redevenues réceptives par abandon de la vaccination, l'usage d'un poliovirus comme agent de bioterrorisme, même si ce virus n'est pas considéré comme un candidat performant dans ce domaine [11.36]. Mais c'est plus l'échappement accidentel d'un poliovirus dans l'environnement, à partir d'un laboratoire peu vigilant, qui est à craindre dès maintenant.

Quel risque de réintroduction future de la poliomyélite représente la nouvelle capacité, acquise avec les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire, de manipuler des poliovirus, voire de fabriquer un poliovirus éventuellement pathogène [11.35 , 11.46]?

[Retour au début](#)

Bibliographie

[11.1] Rey M, Guérin N. Poliomyélite. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-310-A-10; Maladies infectieuses, 8-058-A-10, 1997. Cité ici

[11.2] Seytre B, Shaffer M. Histoire de l'éradication de la poliomyélite: les maladies meurent aussi. Paris: PUF, 2004: 156 p. Cité ici

[11.3] Beytout J, Laurichesse H, Rey M. Vaccinations. Encycl Med Chir (Elsevier) 2001; 8-001-Q-10: 14 p. Cité ici

[11.4] Robbins FC. The history of polio vaccines development. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2003: 17-30. Cité ici

[11.5] Plotkin S, Vidor E. Poliovirus Vaccine-Inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2003: 625-49. Cité ici

[11.6] Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Poliovirus Vaccine-Live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2003: 651-705. Cité ici

[11.7] Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson M et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. Bull WHO 2004; 82 (1): 16-23. Cité ici

[11.8] Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, Ahmed N et al. Circulation of endemic type 2 vaccine derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. J Virol 2003; 77 (15): 8366-77. Cité ici

[11.9] Khetsuriani N, Prevots DR, Quick L, Elder ME, Pallansch M, Kew O et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. J Infect Dis 2003; 188 (12): 1845-52. Cité ici

[11.10] Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Kitamura T, Hashizume S, Miyamura T. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment. J Gen Virol 2002; 83: 1107-11. Cité ici

[11.11] Guérin N, Rey M. Poliomyélite: état des lieux en France en 2006. Bull Epidemiol Hebd 2005; 39-40: 198-9. Cité ici

- [11.12] Surveillance de la PFA et incidence de la poliomyélite, 2003-2004. Relev Epidemiol Hebd (OMS) 2004; 46: 414-6. Cité ici
- [11.13] Guérin N, Delpeyroux F, Rey M. Poliomyélite. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-058-A-10, 2007. Cité ici
- [11.14] Global Polio Eradication Initiative. Strategic Plan 2004-2008. WHO, 2003: 40 p. Cité ici
- [11.15] Aylward RB, Hull HF, Cochi SL, Sutter RW, Olivé JM, Melgaard B. L'éradication des maladies en tant que stratégie de santé publique: l'exemple de l'éradication de la poliomyélite. Bull OMS 2000; recueil d'articles n° 3: 80-91. Cité ici
- [11.16] De Guerra Machado C, Melgaard B. Eradication de la poliomyélite. L'héritage. Bull OMS 2000; recueil d'articles n° 3: 78-9. Cité ici
- [11.17] Progrès dans le confinement des poliovirus en laboratoire. Relev Epidemiol Hebd (OMS) 2001; 76: 225-32. Cité ici
- [11.18] Centers for diseases control and prevention. Global progress toward laboratory containment of wild poliovirus. MMWR 2002; 51 (45): 993-6. Cité ici
- [11.19] Guérin N, Lequellec-Nathan M, Rebière I, Dubrou S, Aymard M. Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. Bull Epidemiol Hebd 1999; 12: 51-3. Cité ici
- [11.20] Rey M, Aymard M, Manigat R. La poliomyélite en voie d'éradication. Espoirs et difficultés de la dernière étape. Med Mal Infect 2001; 31: 375-7. Cité ici
- [11.21] Rey M. Bientôt l'éradication mondiale de la poliomyélite. Questions pour la postéradication. Antibiotiques 2002; 4: 160-3. Cité ici
- [11.22] Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite en France. Elimination de la poliomyélite. Bull Epidemiol Hebd 2000; 46-47: 201-11. Cité ici
- [11.23] Antona D, Leveque N, Dubrou S, Chomel JJ, Levy-Bruhl D, Lina B. Surveillance des entérovirus en France métropolitaine, 2000-2004. Bull Epidemiol Hebd 2005; 39-40: 200-2. Cité ici
- [11.24] Lerasle S. Confinement des poliovirus en laboratoire. Bull Epidemiol Hebd 2005; 39-40: 203-4. Cité ici
- [11.25] Heymann DL. Polio eradication: finishing the job and protecting the investment. Bull WHO 2004; 82 (1): 1-2. Cité ici
- [11.26] Hull HF, Aylward RB. Progress towards global polio eradication. Vaccine 2001; 19: 4378-84. Cité ici

[11.27] Modlin JF. Poliomyelitis in the United States: the final chapter. JAMA 2004; 292 (14): 1696-701. Cité ici

[11.28] OMS. Certification de l'éradication de la poliomyélite. Relev Epidemiol Hebd 2002; 27: 221. Cité ici

[11.29] OMS. Progrès vers l'éradication mondiale de la poliomyélite, 2001. Relev Epidemiol Hebd 2002; 13: 10. Cité ici

[11.30] WHO Consultative Group. Endgame issues for the Global Polio Eradication Initiative. Clin Infect Dis 2002; 34: 72-7. Cité ici

[11.31] WHO. Vaccines and Biologicals. Report of the 7th meeting of the Technical Consultative Group on the Global Eradication of Poliomyelitis, 2002. WHO/V&B/O2.12: 32 p. Cité ici

[11.32] Raufu A. Traditional rulers in northern Nigeria call for halt to polio vaccination. Br Med J 2004; 328 (7435): 306. Cité ici

[11.33] Khan MM, Ehreth J. Costs and benefits of polio eradication: a long run global perspective. Vaccine 2003; 21 (7-8): 702-5. Cité ici

[11.34] Sangruejee N, Caceres VM, Cochi S. Costanalysis of post-polio certification immunization policies. Bull WHO 2004; 82 (1): 9-15. Cité ici

[11.35] Chastel C. L'éradication mondiale de la poliomyélite en 2005: progrès, priorités, problèmes. Bull Soc Pathol Exot 2002; 95 (2): 63-5. Cité ici

[11.36] Aylward RB, Cochi SL. Framework for evaluating the risks of paralytic poliomyelitis after global interruption of wild poliovirus transmission. Bull WHO 2004; 82 (1): 40-6. Cité ici

[11.37] Fine PEM, Oblapenko G, Sutter RW. Polio control after certification: major issues outstanding. Bull WHO 2004; 82 (1): 47-52. Cité ici

[11.38] Rey M. La poliomyélite en voie de disparition mondiale. La post-éradication en question. La Lettre de l'infectiologue 2004; 19 (5): 151-2. Cité ici

[11.39] Smith J, Leke R, Adams A, Tangermann RH. Certification of polio eradication: process and lessons learned. Bull WHO 2004; 82 (1): 24-30. Cité ici

[11.40] Halsey NA, Pinto J, Espinoza-Rosales F, Faure-Fontenla MA, da Silva E, Khan AJ et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the US, Mexico, Brazil and the UK. Bull WHO 2004; 82 (1): 3-8. Cité ici

[11.41] Heim A. Prolonged excretion of vaccine-derived poliovirus in immunodeficient patients. Recent Res Devel Virol 2001; 3: 395-407. Cité ici

[11.42] Henderson DA. Countering the post-eradication threat of smallpox and

polio. Clin Infect Dis 2002; 34: 79-83. Cité ici

[11.43] John J. A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Bull WHO 2004; 82 (1): 53-8. Cité ici

[11.44] Minor PD. Poliovaccines and the cessation of vaccination. Expert Rev Vaccines 2003; 2 (1): 99-104. Cité ici

[11.45] Swennen B, Levy J. Oral poliomyelitis vaccine: time to change? Vaccine 2001; 19: 2262-7. Cité ici

[11.46] Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WRK. Arrêter la vaccination contre la poliomyélite après l'éradication. Bull OMS 2000; recueil d'articles n° 3: 92-102. Cité ici

[11.47] Dowdle WR, Wolff C, Sanders R, Lambert S, Best M. Will containment of wild poliovirus in laboratories and inactivated poliovirus vaccine production sites be effective for global eradication? Bull WHO 2004; 82 (1): 59-62. Cité ici

La mise à jour de la situation de l'éradication mondiale de la poliomyélite, fréquemment réactualisée, peut être consultée sur le site OMS www.polioeradication.org

Chapitre 12 Vaccins Anticoquelucheux

Joël Gaudelus

Nicole Guiso

Points essentiels

La coqueluche est en recrudescence dans notre pays depuis une dizaine d'années et touche avant tout deux populations: les petits nourrissons de moins de 6 mois, et les adolescents et adultes jeunes. Cette recrudescence est due au fait que la mère ne transmet pas l'immunité à son nourrisson et que la durée de la protection conférée par le vaccin est limitée.

Le vaccin anticoquelucheux à germes entiers, préparé à partir de suspensions bactériennes inactivées par la chaleur et constitué de plusieurs souches différant par l'expression des agglutinogènes, est utilisé en France depuis la fin des années 1950. Il est très efficace en termes de protection vis-à-vis de la maladie mais cette protection est limitée dans le temps. La tolérance de ce vaccin était médiocre, expliquant qu'après 3 injections dans les 6 premiers mois et un rappel à 16-18 mois, aucun rappel n'était préconisé.

La mise au point de vaccins dits acellulaires constitués d'antigènes purifiés, beaucoup mieux tolérés que le vaccin à germes entiers, a permis de faire des rappels pour prolonger l'immunité. Ces vaccins se sont avérés efficaces et peuvent être utilisés en primovaccination et en rappel.

Le programme de vaccination français s'est progressivement enrichi d'abord par la recommandation d'une dose de rappel entre 11 et 13 ans (mais 3 ans après cette recommandation, le taux de couverture à cet âge n'est que de 38%) et, plus récemment, par la recommandation d'une dose de vaccin acellulaire chez les parents et futurs parents ainsi que chez les professionnels de la petite enfance s'occupant d'enfants de moins de 6 mois. Le vaccin à germes entiers a disparu en 2006. La surveillance de la coqueluche en France doit se poursuivre.

La première mention de la coqueluche date de 1414 et celle de la première épidémie survenue à Paris est faite par Guillaume de Baillou en 1578 [12.1], qui précise que cette maladie touche principalement les enfants. L'agent de la coqueluche, la bactérie Bordetella pertussis, dériverait d'une bactérie pathogène pour l'animal, Bordetella bronchiseptica, qui se serait adaptée à l'homme. La coqueluche sévit actuellement dans le monde entier et il est difficile de dire si cette maladie a eu comme premier foyer l'Europe au XVI^e siècle ou bien si elle a été importée d'un autre continent.

La coqueluche est une infection bactérienne de l'arbre respiratoire d'évolution longue et hautement contagieuse. Deux bactéries du genre Bordetella sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'homme: Bordetella pertussis et Bordetella parapertussis. La transmission est aérienne et se fait au contact d'un sujet malade (toux). Elle reste un important problème de santé dans le monde. L'OMS estime à environ 45 millions le nombre de nouveaux cas de coqueluche dans le monde chaque année, responsable de 400 000 décès. Ce

chiffre est probablement sous-estimé.

Peu après l'isolement de la bactérie en 1906 par Bordet et Gengou, des vaccins ont été envisagés [12.3] du fait de la sévérité de la maladie, de la gravité de ses complications, notamment respiratoires, et de la mortalité élevée chez le jeune enfant.

I Vaccins anticoquelucheux à germes entiers

A Composition

Le premier vaccin qui a été mis au point dans les années 1920 était constitué d'une suspension de bactéries inactivées. Ce premier vaccin a été testé entre 1923 et 1924 dans les îles Féroé [12.4]. Une seconde génération de préparations vaccinales a été testée aux États-Unis dès les années 1940. Ces vaccins étaient cette fois-ci constitués de fractions «purifiées» de *B. pertussis*, soit par extraction à partir d'un surnageant de culture, soit après ultrasonication des bactéries en culture. Ils ont tous été successivement abandonnés pour différentes raisons: réactogénicité trop importante, protection insuffisante, ou difficultés trop importantes de production. Finalement, ce sont à nouveau des préparations faites de suspensions bactériennes inactivées par la chaleur (vaccins dits à germes entiers) qui ont été développées.

Les essais cliniques effectués avec cinq de ces vaccins aux États-Unis dans les années 1930-1940 et en Angleterre dans les années 1950 ont montré leur efficacité. Une corrélation a pu être établie à cette époque entre la protection chez l'animal par le test d'inoculation intracérébrale [12.5] et l'efficacité clinique [12.6 , 12.7]. La protection conférée par ce type de vaccin à germes entiers serait spécifique de l'agglutinogène porté par la souche vaccinale [12.8 , 12.9]. C'est pourquoi les vaccins à germes entiers sont généralement constitués de plusieurs souches différant par l'expression des agglutinogènes. Ces agglutinogènes sont des antigènes situés à la surface de la bactérie qui induisent la synthèse d'agglutinines, c'est-à-dire des anticorps agglutinant les bactéries. Ils correspondent aux protéines fimbriales (FIM2 et FIM3), à la pertactine (PRN) et au lipopolysaccharide (LPS). Le vaccin français, par exemple, comporte depuis une trentaine d'années les deux mêmes souches vaccinales exprimant toutes les deux la PRN et le LPS mais l'une les agglutinogènes 2 et 3, ou FIM2 et FIM3, et l'autre l'agglutinogène 2, ou FIM2 [12.10].

B Tolérance

La tolérance des vaccins anticoquelucheux à germes entiers, dans toutes les études, a été jugée médiocre, à tel point que certains pays ont renoncé au vaccin de façon transitoire ou définitive (Japon, Grande-Bretagne, Suède, Allemagne).

Cette mauvaise tolérance est attribuée à leur constitution antigénique complexe, imprécise, et à leur préparation différente suivant le producteur.

1 Effets indésirables bénins

Les réactions locales à type de rougeur, douleur locale, induration sont signalées en moyenne dans respectivement 16, 40 et 22% des cas (*tab. 12.1*). L'induration douloureuse persistante serait surtout le fait de l'adsorption sur hydroxyde d'alumine.

Tableau 12.1 Comparaison des effets indésirables étudiés à l'aide de 13 vaccins anticoquelucheux acellulaires et d'un vaccin anticoquelucheux à germes entiers (d'après Decker

	Vaccins acellulaires	Vaccin à germes entiers
N	1 818	371
Tolérance locale		
Rougeur (%)	3,3	16,4
Induration (%)	4,2	22,4
Douleur modérée (%)	6,5	25,9
Douleur importante (%)	0,4	14,3
Fièvre		
Température < 38,4°C (%)	20,8	44,5
Température entre 38,4 et 38,9°C (%)	2,8	12,4
Température > 39°C (%)	0,9	3,5

Les réactions générales telles qu'une fièvre peu élevée (inférieure à 38,4°C), modérée (entre 38,4 et 38,9°C), ou élevée (supérieure à 39°C) sont retrouvées dans respectivement 44, 12 et 3% des cas. Ces fièvres, qui constituent l'effet indésirable le plus fréquent, peuvent être presque toujours évitées par l'administration préventive de paracétamol.

Il est généralement admis que les réactions locales et générales augmentent avec l'âge, ce qui a empêché la pratique d'un rappel tardif au-delà de 6 ans.

2 Effets indésirables graves

Ces effets indésirables graves, bien que rares, ont été à la base de nombreuses controverses, dont la plus alarmante a été la mort subite du nourrisson, pour laquelle le vaccin a été totalement innocenté en 1986 [12.12].

Les suspicions d'encéphalopathies avec séquelles définitives, rapportées pendant les années 1970-1980, ont été levées par différentes études menées aux États-Unis [12.13] et en Grande-Bretagne [12.14].

Convulsions fébriles, états de choc et cris persistants sont, eux, attribués au

vaccin. Les convulsions semblent directement attribuées à l'hyperthermie. Elles surviennent dans 1/2 000 à 1/10 000 vaccinations. Elles peuvent au maximum provoquer un état de mal convulsif (1/50 000 à 1/100 000) [12.15]. Les états de chocs ou syndrome hypotoniehyporéactivité peuvent survenir dans les 10 heures qui suivent la vaccination, surtout entre 3 et 10 mois: le début est brutal, marqué par une pâleur et une cyanose périphérique suivies d'une hyporéactivité et d'une hypotonie généralisée pouvant durer quelques heures. Leur fréquence est de 1/100 000 vaccinations [12.16]. Les cris persistants, de signification mystérieuse, se caractérisent par des pleurs perçants, ininterrompus pendant plusieurs heures et pouvant aller jusqu'à 3 jours. Ils débutent 3 à 6 heures après la vaccination. Seules les benzodiazépines semblent les atténuer. Ils ne laissent pas de séquelles. Leur fréquence est de 1/1 000. Leur physiopathologie est inconnue.

Les contre-indications des vaccins antioquelucheux à germes entiers sont indiquées dans le *tableau 12.2* .

C Immunogénicité

B. pertussis exprime un certain nombre de toxines et adhésines. Les toxines majeures sont la toxine de *pertussis* (PT), la toxine cytotrachéale (TCT) et l'adényl cyclasehémolysine (AC-Hly). Les adhésines majeures sont l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN) et les fimbriae (FIM).

Tableau 12.2 Contre-indications des vaccins antioquelucheux à germes entiers

—	Encéphalopathies évolutives, convulsivantes ou non
—	Forte réaction survenue dans les 48 heures suivant une injection vaccinale antérieure: <ul style="list-style-type: none"> • fièvre supérieure ou égale à 40°C • convulsion fébrile ou non fébrile* • syndrome du cri persistant • syndrome d'hypotonie-hyporéactivité ou état de choc
—	Réactions d'hypersensibilité immédiate consécutives à une injection précédente (urticaire généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique)
—	Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin

* Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure ne constituent pas en eux-mêmes une contre-indication à la vaccination. Il est très important sur ce terrain de donner systématiquement un traitement antipyrétique pendant 48 heures et de surveiller la température. Les antécédents de convulsions non fébriles, non liées à une injection vaccinale antérieure, doivent faire l'objet d'un avis spécialisé avant toute décision de vaccination.

1 Immunité humorale

Des IgG anti-FHA, PT, PRN et FIM sont détectées [12.17 , 12.18 , 12.19] dans les sérums des enfants vaccinés. Cependant, le taux d'anticorps varie considérablement suivant le nombre de doses de vaccin et le vaccin utilisé [12.20]. Une autre cause de variation serait due à l'immunité maternelle. Il a été montré qu'un taux élevé d'anticorps anti-PT chez les mères aurait un effet négatif sur le taux d'anticorps induit par la vaccination avec un vaccin à germes entiers chez le nourrisson [12.21].

La vaccination par un vaccin à germes entiers est efficace et protège l'individu contre la coqueluche typique soit en prévenant l'infection, soit en diminuant fortement la sévérité de la maladie. D'après des études réalisées en France, la durée de l'immunité vaccinale serait de 7 à 8 ans [12.22 , 12.23]. Cette immunité n'est pas corrélée à un taux d'anticorps, ceux-ci disparaissant rapidement quelques mois après le rappel vaccinal, mais les enfants restent protégés pendant plusieurs années. Ces résultats suggèrent que, comme dans le cas de l'infection à *B. pertussis*, les vaccins à germes entiers induisent une immunité à médiation cellulaire [12.24].

2 Immunité à médiation cellulaire

Ce type d'immunité a été mis en évidence après vaccination par les vaccins à germes entiers, mais dans des proportions très variables et généralement faibles. Chez l'homme, tous les clones de cellules T de donneurs ayant eu la coqueluche dans leur enfance sont de phénotype CD4+ et reconnaissent spécifiquement les antigènes de *B. pertussis* (PT, FHA, PRN) lorsqu'ils sont présentés par des cellules B autologues. Généralement, la vaccination avec un vaccin à germes entiers induit une réponse de type Th1 semblable à celle observée lors de l'infection [12.25]. Ces données montrent bien que les mécanismes immuns pour lutter contre *B. pertussis* impliquent à la fois une immunité humorale et une immunité cellulaire vis-à-vis de plusieurs protéines bactériennes. La durée de la réponse humorale est de courte durée puisque 50% des enfants n'ont déjà plus d'anticorps anti-PT 3 mois après leur vaccination. L'immunité à médiation cellulaire serait de plus longue durée mais n'a pas été étudiée de façon détaillée. D'après quelques études réalisées avec des vaccins efficaces, en particulier en France, l'immunité durerait environ 7-9 ans après 4 vaccinations [12.22 , 12.26].

3 Corrélats de protection

L'établissement d'un corrélat de protection est important. En ce qui concerne les vaccins à germes entiers, il avait été suggéré au Royaume-Uni que les vaccins les plus efficaces étaient les vaccins à germes entiers induisant un taux élevé d'agglutinines, c'est-à-dire d'anticorps agglutinant les bactéries. On sait maintenant que les agglutinines sont, entre autres, les anticorps anti-FIM et anti-PRN. C'est pour cette raison que tous les vaccins à germes entiers comprennent des souches exprimant FIM2 et FIM3 [12.9].

D Efficacité

1 Chez l'enfant

L'appréciation de l'efficacité clinique des vaccins anticoquelucheux est rendue difficile du fait de la fréquence des formes frustres, voire inapparentes.

S'il était relativement facile d'évaluer un vaccin dans un pays à forte endémie, des critères cliniques et biologiques deviennent impératifs quand la maladie se raréfie, dans les pays occidentaux, en particulier.

Dans ce but, un comité a été créé par l'OMS et, en 1991, une définition plus stricte de la coqueluche a été établie:

- toux spasmodique pendant au moins 21 jours, avec une confirmation soit par culture, soit par sérologie, c'est-à-dire avec mise en évidence d'une élévation significative du titre des anticorps IgG et IgA dirigés contre la PT et la FHA déterminée par la méthode Elisa;
- ou contact au domicile avec un cas de coqueluche confirmé par la culture, avec apparition de la toux dans les 21 jours précédant ou suivant le cas initial.

De tels critères aussi stricts aboutissent inmanquablement à éliminer les coqueluches «biologiques». Ainsi, dans une étude clinique récente, 63 des 247 cas positifs en culture (26%) ont eu une toux d'une durée inférieure à 21 jours: ces 63 cas n'ont donc pas été retenus.

S'il était classique d'affirmer que l'efficacité clinique des vaccins anticoquelucheux était de l'ordre de 90%, les études récentes comparant vaccins à germes entiers et vaccins acellulaires ont mis en évidence des différences considérables suivant le type de vaccin utilisé [12.21].

Ainsi, dans un schéma vaccinal 2-4-6 mois utilisant un vaccin DTCoq américain, une étude suédoise a montré une efficacité de 48% [12.27]. Cette efficacité ne dépassait pas 38% en Italie [12.28].

Deux études allemandes avec un autre vaccin utilisant un schéma 2-4-5 mois obtenaient respectivement 97% et 96% d'efficacité. Ces résultats sont en concordance avec des données françaises plus anciennes qui atteignaient 98% [12.29].

De telles discordances ne sont pas pour surprendre lorsqu'on sait les variations des compositions antigéniques des vaccins à germes entiers mis sur le marché.

Dans l'ensemble, les nombreux essais cliniques qui ont eu lieu au siècle dernier ont montré que les vaccins à germes entiers sont efficaces pour protéger l'individu contre la coqueluche typique, soit en prévenant l'infection, soit en diminuant fortement la sévérité de la maladie. Cette efficacité est attestée par la diminution de la morbidité et de la mortalité après leur introduction de façon intensive, les effets négatifs de l'arrêt de leur utilisation, l'incidence de la maladie dans les populations vaccinées versus les populations non vaccinées et le taux d'attaque de la maladie chez les individus vaccinés et non vaccinés lors de petites épidémies [12.21]. Il n'en reste pas moins que les vaccins à germes entiers ne sont pas tous semblables, certains étant plus efficaces que d'autres.

La principale raison de cette disparité est qu'il est très difficile de cultiver *B. pertussis* de façon reproductible.

2 Dans les modèles animaux

Afin de comparer l'immunité induite par différents vaccins à germes entiers, un modèle murin d'infection respiratoire a été mis au point [12.30]. Il s'avère que le comportement du vaccin à germes entiers utilisé en France est semblable quel que soit l'isolat utilisé pour réaliser l'infection, résultats qui corréleront avec les observations faites sur le terrain [12.31 , 12.32].

II Vaccins anticoquelucheux acellulaires

A Composition

Six protéines sont actuellement bien connues et susceptibles d'induire une protection chez l'homme ou chez l'animal. Ces antigènes sont la PT, l'AC-Hly, et les adhésines telles que la FHA, la PRN et les FIM. Actuellement, seules la PT, la FHA, la PRN et les FIM sont stables et peuvent être purifiées en grande quantité. Elles ont ainsi pu être incorporées dans différentes préparations vaccinales. Différents procédés de fabrication existent pour ces antigènes, notamment en ce qui concerne la PT puisqu'elle peut être inactivée par différents procédés chimiques ou bien synthétisée sous forme d'anatoxine après mutation par génie génétique. Tous les vaccins contiennent au moins la PT (vaccin monovalent) et certains contiennent en plus une ou plusieurs adhésines, FHA, PRN ou FIM (vaccins anticoquelucheux bivalent, trivalent ou pentavalent). On distingue actuellement deux principaux types de vaccins plurivalents selon leur composition: les vaccins de type Biken®, qui contiennent de faibles quantités de PT et FHA (6 µg/mL) et les vaccins de type Takeda®, qui contiennent de plus fortes concentrations de PT et de FHA (25 µg/mL), avec pour certains également de la PRN et des FIM. Ces vaccins ont été initialement mis au point au Japon par six fabricants différents.

B Tolérance

Le premier vaccin évalué aux États-Unis a été le vaccin Takeda®: 4 composants en association aux anatoxines tétaniques et diphtériques. Une franche diminution des réactions fébriles et locales a été observée. Différentes études ont confirmé la meilleure tolérance des vaccins acellulaires, quel que soit le nombre des composants. Dans une étude comparant 13 vaccins acellulaires à un vaccin à germes entiers [12.33] (*tab. 12.1*), il existe une diminution des phénomènes douloureux importants et modérés. Il en va de même de la rougeur et l'induration locale.

Pour ce qui est de la fièvre, une température supérieure à 39°C n'est observée que dans 0,9% des cas (contre 3,5%), et l'incidence des températures comprises entre 38,4 et 38,8°C passe de 12,4 à 2,8% des cas.

Enfin, l'essai mené au Sénégal par Simondon *et al.* [12.32], comparant un vaccin DTCoq à germes entiers à un vaccin DTCoq acellulaire à 2 composants, administrés à 2, 4, 6 mois à 4 821 enfants, ne retrouve aucun incident grave (syndrome d'hypotonie, hyporéactivité, pleurs persistants) et seulement 0,003%

de convulsions.

Les réactions locales et générales augmentent avec le nombre des vaccinations (et donc l'âge). Devant la nécessité d'effectuer un rappel tardif à 11-13 ans, une étude comparant un vaccin DTPolio à un vaccin combiné tétravalent (vaccin acellulaire anticoquelucheux à 2 composants) chez des enfants âgés de 8 à 12 ans confirme ces premières constatations (température supérieure à 38°C dans 20,8% des cas, malaises, asthénie dans 21,8% des cas, et rougeur ou induration dans 36% des cas) [12.34]. Cependant aucun incident grave n'a été signalé chez les 102 enfants.

Un vaccin combiné dTCaP - contenant une quantité réduite d'antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN) par rapport aux vaccins proposés aux nourrissons - a été administré à 800 adolescents de plus de 14 ans et adultes et comparé à un vaccin contenant dTCa + polio injectable et à un vaccin dTPolio. Dans l'ensemble, ce vaccin a été bien toléré. Le symptôme local le plus souvent rapporté était la douleur au point d'injection (70 à 80% des cas); la fatigue était le symptôme général le plus souvent rapporté (30% des cas). Il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative dans la fréquence de survenue des symptômes locaux ou généraux entre les trois groupes, excepté pour les symptômes gastro-intestinaux, plus fréquents dans le groupe ayant reçu dTCaP que dans le groupe dTCa + polio injectable. Il n'y avait pas de différence dans la fréquence de survenue de ces symptômes entre les groupes dTCaP et dTP [12.35]. D'une façon générale, la fréquence des symptômes sollicités a tendance à être plus élevée quand moins de 10 ans se sont écoulés depuis l'administration du dernier vaccin contenant diphtérie, tétanos, polio, de façon plus ou moins combinée.

En conclusion, les vaccins acellulaires sont beaucoup mieux tolérés que les vaccins à germes entiers. Les effets secondaires augmenteraient avec le nombre d'injections mais resteraient faibles.

C Contre-indications

Les contre-indications des vaccins anticoquelucheux acellulaires se sont beaucoup allégées ces dernières années.

Les seules contre-indications qui demeurent sont:

- les manifestations d'hypersensibilité immédiate consécutives à une injection précédente (urticaire généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la coqueluche) ou dues à l'un des constituants du vaccin;
- les sujets ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la coqueluche.

Les autres contre-indications décrites pour les vaccins anticoquelucheux à germes entiers sont passées au rang de précautions d'emploi.

D Immunogénicité

1 Réponse immune humorale

La réponse immune humorale induite par les vaccins acellulaires est bonne chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois et elle est généralement supérieure à celle induite par les vaccins entiers. Cette réponse anticorps mesurée 1 mois après l'injection vaccinale peut varier. Toutefois, ces variations sont modestes et globalement, l'immunogénicité de tous ces vaccins est très satisfaisante, à la fois pour la primovaccination et pour le rappel, en administration simple ou combinée avec des vaccins DT et dTPolio [12.20 , 12.35]. Cette immunité est apparue, avec un vaccin à 2 composants, de plus courte durée que celle induite par un vaccin à germes entiers utilisé en France au cours du suivi des enfants ayant participé à un essai vaccinal [12.32]. Ces résultats n'ont pas été confirmés puisqu'une étude réalisée en France montre que la durée de l'immunité humorale serait pendant au moins 5 ans égale à celle induite par un vaccin à germes entiers efficace [12.36]. Il en est de même avec l'immunité induite par un vaccin acellulaire à 3 composants [12.23 , 12.37].

2 Réponse à médiation cellulaire

Une réponse à médiation cellulaire est observée après vaccination par des vaccins acellulaires. Les études réalisées chez le nourrisson et l'enfant indiquent l'induction de réponses T spécifiques des protéines incluses dans le vaccin. L'immunité de type CD4+ Th1 persisterait au cours du temps tandis que les anticorps disparaissent rapidement [12.38 , 12.39].

Des vaccins acellulaires destinés à l'adulte ont été récemment mis sur le marché. Ces vaccins contiennent des doses d'antigènes coquelucheux plus faibles que celles des vaccins acellulaires pour nourrissons et enfants. Ces vaccins induisent des réponses immunes toujours excellentes chez l'adulte [12.35].

3 Corrélats de protection

À la suite des différents essais cliniques mis en place pour tester l'efficacité des vaccins acellulaires, aucune corrélation entre le taux d'anticorps anti-PT et anti-FHA et l'efficacité n'a pu être mise en évidence. Une corrélation a cependant été établie entre la protection clinique et la présence d'anticorps anti-FIM2/3 et anti-PT dans le sérum avant infection [12.40 , 12.41]. Ces résultats doivent être pris avec précaution car dans les études à partir desquelles ils ont été obtenus, il n'y avait pas de vaccins mono ou bicomposants comme comparateurs.

E Efficacité

1 Chez l'enfant

De nombreuses difficultés existent pour évaluer actuellement l'efficacité clinique d'un vaccin anticoquelucheux. Pourtant, l'absence de corrélation existant entre taux d'anticorps et protection rend ces essais indispensables. Dans les pays occidentaux où la coqueluche est rare et de diagnostic difficile, une étude comparative nécessite un nombre très important d'enfants. Quant aux études effectuées dans les pays en voie de développement où les co-infections sont fréquentes ainsi que la malnutrition, on devine tous les biais possibles.

Le premier essai suédois en 1986 a comparé 2 vaccins acellulaires (monovalent PT et bivalent PT-FHA). Les résultats furent décevants: efficacité de 69% pour le bivalent et de 54% pour le monovalent, en exigeant pour un diagnostic positif une toux d'au moins 21 jours avec une culture positive. En revanche, en ne retenant que la culture, l'efficacité s'élevait respectivement à 77% et 65%.

Tableau 12.3 Résultats des principaux essais comparatifs des vaccins antioquelucheux acellulaires

Essais	Vaccin acellulaire	Efficacité vaccinale (%)	Comparateur	Efficacité (%)	Schéma vaccinal
Stockholm [12.27]	DTCa2-SB DTCa5-Connaught	59 85	DT DTCe-Connaught	48	2, 4, 6 mois
Italie [12.28]	DTCa3-Biocine DTCa3-SB	84 84	DT DTCe-Connaught	36	6-12 semaines 13-20 semaines 21-28 semaines
Erlangen [12.52]	DTCa4-Lederlé	82	DTCe-Lederlé	91	2-4 mois 6 semaines ou plus après la 1 ^{re} dose 6 semaines après la 2 ^e dose
Sénégal [12.32]	DTCa2-PMSV (Aventis-Pasteur)	86	DTCe-PMSV (Aventis-Pasteur)	96	2, 4, 6 mois
Mainz [12.53]	DTCa3-SB	89	DTCe-Behring	97	2, 4, 5 mois Rappel avant 25 mois
Munich [12.61]	Biken2 Connaught	93	DTCe-Behring	96	6-17 semaines

s
4
semaine
s après
la 1^{re}
dose
4
semaine
s après
la 2^e
dose
Rappel
entre 15
et 25
mois

Ca: coquelucheux acellulaire. 1, 2, 3, 4, 5: nombre d'antigènes. Ce: coquelucheux à germes entiers.

Par la suite, 9 grandes études d'efficacité ont été réalisées avec des vaccins acellulaires contenant de 1 à 5 composants (*tab. 12.3*).

Ces études, difficilement comparables (méthodologie différente, plusieurs schémas vaccinaux, environnement variable), ont cependant apporté des renseignements primordiaux:

- une efficacité clinique comprise entre 71 et 93%;
- peu de différence d'efficacité entre les vaccins anticoquelucheux à 2, 3, 4, ou 5 composants;
- l'extrême variabilité des vaccins comparateurs à germes entiers, dont l'efficacité varie de 36 à 96%;
- la meilleure efficacité d'un vaccin à germes entiers par rapport à un vaccin acellulaire à 2 composants (96% contre 86%), ce qui a conforté la France à conserver les vaccins à germes entiers pour les 3 premières injections avant 1 an dans un premier temps.

2 Chez l'adulte

Un essai clinique effectué aux États-Unis sur 2 781 adolescents et adultes âgés entre 15 et 65 ans a permis de montrer la très bonne efficacité d'un vaccin anticoquelucheux adulte contenant 3 composants [12.42].

3 Chez l'animal

Un modèle murin d'infection respiratoire a été mis au point pour comparer l'immunité des vaccins anticoquelucheux vis-à-vis d'une infection due à des isolats de *B. pertussis* exprimant des toxines et adhésines différentes [12.30].

Il s'avère que le vaccin acellulaire à 3 composants (Glaxo-SmithKline) induit une

immunité efficace quels que soient les isolats utilisés pour l'infection, ce qui n'est pas le cas avec un vaccin à 2 composants fabriqué par le même laboratoire [12.43]. Une surveillance de l'immunité induite par les vaccins acellulaires vis-à-vis de nouveaux variants s'impose donc.

Ce modèle permet d'analyser la reproductibilité de l'immunité induite par les lots de vaccins acellulaires ainsi que le comportement de cette immunité vis-à-vis de l'infection due à des isolats différents.

III Évolution du calendrier vaccinal français

A Évolution de l'épidémiologie du fait de la vaccination

En France, l'épidémiologie de la coqueluche s'est progressivement modifiée sous l'effet de la vaccination. Une résurgence de la maladie et des flambées épidémiques ont en effet été observées dans les pays qui ont généralisé la vaccination depuis les années 1950.

Aux États-Unis, la vaccination contre la coqueluche a débuté dès 1943 puis elle a été étendue en 1953 et maintenue à un haut niveau de couverture avec 3 injections et 1 rappel. Comme dans la plupart des pays à forte couverture vaccinale, cette politique a entraîné une diminution très importante de la morbidité et de la mortalité coquelucheuse. Une recrudescence des cas a été observée à partir de 1976, soit 25 ans après la généralisation de la vaccination [12.44 , 12.45].

Les situations épidémiologiques françaises et nord-américaines sont très comparables à 15 ans d'intervalle. La vaccination anticoquelucheuse a été introduite en France en 1959 et généralisée en 1966 lors de la combinaison avec les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, sous forme de Tétracoq® ou DTCP®. Le nombre de cas annuels déclarés en France est passé de 5 000 en 1950 à 86 en 1985 [12.46], prouvant l'efficacité du vaccin. Quelques foyers épidémiques ont cependant été rapportés chez de petits nourrissons dès 1990, suggérant une résurgence similaire de la maladie avec le même délai de 25 ans après la généralisation de la vaccination [12.47 , 12.48].

En 1991, une enquête préliminaire menée à l'hôpital d'enfants Armand-Trousseau à Paris a montré une augmentation significative du nombre de cas pédiatriques de coqueluche hospitalisés [12.48]. Cette résurgence s'accompagne d'une modification de l'épidémiologie, avec augmentation des cas chez les sujets de plus de 10 ans et chez les nourrissons de moins de 6 mois. Ce profil est caractéristique d'un pays correctement vacciné par 3 injections et un rappel à 16-18 mois, sans rappel ultérieur. Ces données ont été confirmées par une enquête nationale épidémiologique hospitalière en 1994 [12.29], qui avait mis en évidence par ailleurs que les contamineurs sont principalement familiaux, partagés entre les parents (34%) et la fratrie (46%).

Ces données s'expliquent par une baisse de l'immunité postvaccinale et l'absence de rappel. Les deux populations les plus touchées sont d'une part les nourrissons non encore vaccinés, susceptibles de présenter des formes graves voire mortelles, et les adolescents et adultes jeunes ayant perdu leur immunité en l'absence de rappels vaccinaux ou naturels.

Pour pouvoir protéger les nourrissons en l'absence de protection par les anticorps maternels transmis, il devenait nécessaire d'effectuer un nouveau rappel. L'évolution du taux des anticorps anti-PT après 3 injections et un rappel du vaccin anticoquelucheux à germes entiers montre une diminution rapide avec un niveau minimal à 5-6 ans et confirme la nécessité d'un rappel tardif [12.22].

On peut discuter l'âge de ce rappel. Les États-Unis ont choisi l'âge de 6 ans. Le choix de 11-13 ans devrait permettre de prolonger l'immunité et de protéger l'adolescent et l'adulte jeune, qui sont les contamineurs des nourrissons.

Il est devenu absolument indispensable de surveiller la coqueluche dans notre pays, raison pour laquelle un réseau hospitalier pédiatrique (Renacoq) a été mis en place en avril 1996. Il regroupe 43 centres hospitaliers, le Centre national de référence des bordetelles de l'Institut Pasteur de Paris et l'Institut de veille sanitaire [12.31]. Les données recueillies par ReNaCoq permettent un suivi des tendances épidémiologiques. Après le pic épidémique observé en 1997 avec une estimation de 1 570 cas (IC 95%: 1 420-1 720), on a observé en 1998 une diminution du nombre de cas de coqueluche hospitalisés mais aussi une augmentation de la proportion des cas chez les jeunes nourrissons. Ces données sont parfaitement cohérentes avec l'épidémiologie cyclique de la maladie (tous les 3-4 ans): une poussée épidémique a également été observée dans d'autres pays d'Europe en 1996-1997 (Danemark, Pays-Bas, Royaume-Uni). Entre 1996 et 2005, l'incidence moyenne chez les nourrissons de moins de 3 mois a pu être estimée entre 138 et 450 pour 100 000 suivant les cycles de coqueluche. Il y a eu de 250 à 1 571 enfants hospitalisés par an, dont 15% en réanimation, et entre 1 et 13 décès selon les années.

B Recommandations françaises

Les recommandations françaises en matière de vaccination anticoquelucheuse jusqu'en 2005 étaient les suivantes [12.49]:

- primovaccination avec un vaccin à germes entiers - mais un vaccin acellulaire peut être utilisé - par 3 injections effectuées respectivement à 2, 3, 4 mois, le vaccin anticoquelucheux étant combiné aux autres vaccins recommandés à cet âge, à savoir diphtérie, tétanos, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* b;
- rappel à 16-18 mois avec une combinaison vaccinale comportant un vaccin anticoquelucheux soit à germes entiers, soit acellulaire;
- rappel à 11-13 ans avec une combinaison comportant un vaccin anticoquelucheux acellulaire;
- vaccination des adultes:
 - vaccination des adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir;
 - vaccination, à l'occasion d'une grossesse, des membres du foyer (enfant qui n'est pas à jour de cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes: père et enfants durant la grossesse de la mère, mère le plus tôt possible après

- l'accouchement;
- vaccination des adultes en contact professionnel avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin anticoquelucheux: personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois, et élèves des écoles paramédicales et médicales;
- il est recommandé d'utiliser pour cette vaccination, dans l'attente de la mise sur le marché d'un vaccin monovalent acellulaire contre la coqueluche, les vaccins dTCaP (d = anatoxine diphtérique mais en quantité moindre que ce qui est administré chez l'enfant (D), T = tétanos, Ca = vaccin anticoquelucheux acellulaire, p = polio). Ces vaccins sont commercialisés sous les noms de Repevax® (Sanofi-Pasteur MSD) et Boostrix Tétra® (Glaxo-SmithKline);
- dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne pas administrer plus d'une dose de vaccin dTCaP chez un adulte et de ne pas utiliser ce type de vaccin pendant la grossesse;
- ce vaccin peut être utilisé à l'occasion d'un rappel décennal diphtérie, tétanos, polio, dans le cadre des recommandations du calendrier vaccinal de l'adulte.

C Justification d'un rappel chez l'adulte

La coqueluche est redevenue une maladie fréquente de l'adulte [12.50]. Les données du réseau Renacoq mettent en évidence que les parents sont les contaminateurs des nourrissons dans la moitié à 2/3 des cas. Si on veut diminuer le nombre de petits nourrissons atteints, il est donc tout à fait indispensable d'effectuer un rappel chez les adultes.

La stratégie de vaccination des adultes retenue a été une stratégie familiale qui a plus de chance de motiver les futurs parents et donc d'obtenir un meilleur taux de couverture vaccinale dans la population ciblée.

Enfin, la survenue d'infections nosocomiales [12.51] rend nécessaire la vaccination des personnels qui ont en charge des enfants trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins, c'est-à-dire en pratique les nourrissons de moins de 6 mois.

Ces nouvelles caractéristiques épidémiologiques justifient le développement progressif de politiques de rappel(s).

Plusieurs pays ont ainsi mis en place des rappels vaccinaux pour l'adolescent et l'adulte (Allemagne, Australie, Autriche, Canada, États-Unis). D'autres ont rajouté un rappel chez l'enfant à 5-6 ans. Les modifications différentes des calendriers vaccinaux d'un pays à l'autre peuvent être dues aux différences d'épidémiologie entre ces pays. En effet, il ne faut pas oublier que les calendriers mis en place il y a 40 à 50 ans étaient différents, tout comme les vaccins utilisés, et il ne faut pas généraliser les données d'un pays à l'autre. Les États-Unis ont décidé récemment la vaccination généralisée de tous les adolescents et adultes.

D Raisons du choix préférentiel du vaccin à germes entiers pour la primovaccination en France jusqu'en 2005

L'efficacité des vaccins à germes entiers est largement démontrée par leur action spectaculaire sur la réduction de la morbidité et de la mortalité de la coqueluche. Les vaccins à germes entiers ne sont cependant pas tous équivalents: les souches sont différentes et leurs préparations ne sont pas identiques. Les essais vaccinaux ayant comparé les vaccins à germes entiers et les vaccins acellulaires ont parfaitement démontré ces différences (*tab. 12.3*).

Le vaccin utilisé en France (Sanofi-Pasteur) a une efficacité de l'ordre de 95% (*tab. 12.3*). La comparaison, en termes d'efficacité, des meilleurs vaccins à germes entiers, c'est-à-dire ceux dont l'efficacité est supérieure à 90%, aux vaccins acellulaires montrait une différence de l'ordre d'environ 10%, toujours en faveur des vaccins à germes entiers (*tab. 12.3*) [12.27 , 12.28 , 12.52 , 12.53]. Bien que la tolérance des vaccins acellulaires soit meilleure, et en l'absence de données sur la durée de l'efficacité des vaccins acellulaires, le Comité technique des vaccinations avait choisi de privilégier cette supériorité d'efficacité et de maintenir les vaccins à germes entiers pour la primovaccination en France.

E Vaccins acellulaires en primovaccination

Les vaccins anticoquelucheux à germes entiers ne sont plus disponibles en France depuis janvier 2006. Ces vaccins acellulaires, utilisés couramment au Japon depuis 1981 et aux États-Unis depuis 1991, ont pour avantage essentiel d'être mieux tolérés à la fois sur le plan local et général. Ces vaccins acellulaires sont efficaces, comme on peut l'observer en Suède et en Allemagne [12.54 , 12.55].

Bien qu'il n'y ait pas de corrélation établie entre le type et la quantité d'anticorps et la protection vis-à-vis de la coqueluche, deux études comparant 2 groupes d'enfants âgés de 2,5 à 5 ans, 1 à 3 ans après vaccination (3 doses + 1 rappel) soit par le vaccin acellulaire à 3 composants (PT + FHA + PRN) de Glaxo-SmithKline, soit par le Pentacoq® à germes entiers de Sanofi-Pasteur, montrent qu'il y a au moins équivalence en ce qui concerne les taux d'anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-PRN et les tests d'exploration de l'immunité à médiation cellulaire entre les 2 groupes [12.23 , 12.24]. Dans le contexte épidémiologique français, à condition de disposer d'un outil de surveillance performant, on peut utiliser les vaccins acellulaires en primovaccination.

Plusieurs questions restent cependant posées à propos des vaccins anticoquelucheux acellulaires:

- quels antigènes et combien d'antigènes différents pour une protection optimale?
- quelle qualité et quelle durée de protection conférées par ces vaccins acellulaires sur le terrain?
- quelle stratégie vaccinale optimale?
- les vaccins acellulaires, qui contiennent un nombre d'antigènes variables

mais de toute façon limité (issus d'une seule souche bactérienne), préviendront-ils aussi bien contre la totalité des isolats de *B. pertussis* circulants que les meilleurs vaccins à germes entiers composés d'au moins 2 souches différentes? Les études réalisées récemment sur l'évolution temporelle des isolats circulant en Europe et en France, en particulier, montrent qu'il y a une évolution de la population des isolats de *B. pertussis* [12.56 , 12.57 , 12.58]. Il ne semble pas que la durée de l'immunité induite par le vaccin à germes entiers ait changé en France alors que les isolats circulants se sont légèrement modifiés [12.59]. La surveillance des isolats est indispensable puisque les vaccins acellulaires remplacent désormais les vaccins à germes entiers. Il faut cependant noter que les vaccins acellulaires se sont montrés efficaces lors d'essais cliniques qui ont eu lieu dans des pays où les isolats circulants étaient déjà différents des souches vaccinales;

- la meilleure tolérance de ces vaccins acellulaires, qui justifie en grande partie leur utilisation, y compris en primovaccination, ne risque-t-elle pas de s'estomper si on augmente le nombre des injections et l'âge des vaccinés?
- enfin, il existe dans tous les essais publiés une diminution du taux d'anticorps anti-*Haemophilus* (anti-PRP) lorsqu'on mélange dans la même seringue un vaccin anticoquelucheux acellulaire et un vaccin anti-*Haemophilus b* [12.60]. Le réseau ESPED en Allemagne a montré que cette baisse d'immunogénicité vis-à-vis de l'*Haemophilus b* ne s'accompagne pas d'une baisse de l'efficacité. Ces données viennent renforcer la nécessité du rappel de vaccin anti-*Haemophilus b* dans la deuxième année.

Pour toutes ces raisons, il est absolument indispensable de poursuivre la surveillance (à la fois clinique et biologique) de la coqueluche, si on modifie la politique vaccinale.

Retour au début

Bibliographie

[12.1] Lapin J. Whooping cough. Vol. 1. Springfield, IL, USA: Charles C., 1943. Cité ici

[12.2] Bordet J, Gengou O. L'endotoxine coquelucheuse. Ann Inst Pasteur 1906: 415-9.

[12.3] Hoag WB. General considerations concerning pertussis, with special emphasis on vaccine therapy-prophylactic and curative. Am Med 1916 (April): 255-65. Cité ici

[12.4] Masden T. Vaccination against whooping cough. JAMA 1933; 101: 187-8. Cité ici

[12.5] Kendrick PL, Eldering G, Dixon MK, Misner J. Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine. Am J Public Health 1947; 37 (7): 803-10. Cité ici

[12.6] Council MR. Vaccination against whooping cough. Relation between protection in children and results of laboratory test. *Br Med J* 1956; 2: 454-62. Cité ici

[12.7] Council MR. Vaccination against whooping cough. The final report to the Immunization Committee of the Medical Research Council and to the Medical Officers of Health for Battersea and Wandsworth. Bradford, Liverpool and Newcastle. *Br Med J* 1959; 1: 994-1000. Cité ici

[12.8] Robinson A, Gorringer AR, Funnell SG, Fernandez M. Serospecific protection of mice against intranasal infection with *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1989; 7 (4): 321-4. Cité ici

[12.9] Preston NW. Type-specific immunity vaccine, a little cause for concern. *Lancet* 1965; 1: 1065-7. Cité ici

[12.10] Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty five years experience with the whole-cell pertussis vaccine en France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine* 2002; 20: 1290-4. Cité ici

[12.11] Trollfors B. *Bordetella pertussis* whole-cell vaccine. Efficacy and toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 417-25.

[12.12] Messiah A, Flahault A. Enquête: absence de liaison entre la vaccination tétravalente et le syndrome de mort subite du nourrisson. *BEH* 1986; 52: 205-6. Cité ici

[12.13] Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine [see comments]. *JAMA* 1990; 263 (12): 1641-5. Cité ici

[12.14] Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study [see comments]. *JAMA* 1994; 271 (1): 37-41. Cité ici

[12.15] Stetler HC, Orenstein WA, Bart KJ, Brink EW, Brennan JP, Hinman AR. History of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Paediatr* 1985; 107: 175-9. Cité ici

[12.16] Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68 (5): 650-60. Cité ici

[12.17] Thomas MG, Ashworth LA, Miller E, Lambert HP. Serum IgG, IgA, and IgM responses to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and agglutinogens 2 and 3 after infection with *Bordetella pertussis* and immunization with whole-cell pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1989; 160 (5): 838-45. Cité ici

[12.18] Thomas MG. Epidemiology of pertussis. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (2): 255-62. Cité ici

[12.19] Guiso N, Grimprel E, Anjak I, Begue P. Western blot analysis of antibody responses of young infants to pertussis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (8): 596-600. Cité ici

[12.20] Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93 (1): 37-43. Cité ici

[12.21] Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2003: 471-528. Cité ici

[12.22] Grimprel E, Begue P, Anjak I, Njamkepo E, Francois P, Guiso N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. *Clin Diag Lab Immunol* 1996; 3 (1): 93-7. Cité ici

[12.23] Guiso N, Bégué P, Cohen R et al. Comparison of pertussis antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in the second year of life with either DTPa or DTPw based combination vaccines, in France. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), 2000: 62 (abstract). Cité ici

[12.24] Meyer CU, Guiso N, Bégué P et al. Cell-mediated immunity (CMI) in children 2.5 to 5 years of age 1-3 years after vaccination with either DTPa or DTPw based combination vaccines in France. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), 2000: 63 (abstract). Cité ici

[12.25] Ausiello CM, Lande R, La Sala A, Urbani F, Cassone A. Cell-mediated immune response of healthy adults to Bordetella pertussis vaccine antigens. *J Infect Dis* 1998; 178: 466-70. Cité ici

[12.26] Wirsing von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744-50. Cité ici

[12.27] Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reiozenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a fivecomponent acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334: 349-55. Cité ici

[12.28] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8. Cité ici

[12.29] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (5): 412-8. Cité ici

[12.30] Guiso N, Capiou C, Carletti G, Poolman J, Hausser P. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection. I. Prediction of protection in human infants by acellular vaccines. *Vaccine* 1999; 17: 2366-76. Cité ici

[12.31] Baron S, Haeghebaert S, Laurent E, Guiso N. Renacoq: surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1998. Bilan de 3 années de surveillance. BEH 2000; 34: 143-6. Cité ici

[12.32] Simondon F, Preziosi MP, Yam A et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. Vaccine 1997; 15: 1606-12. Cité ici

[12.33] Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics 1995; 96: 557-67. Cité ici

[12.34] Auzerie J, Danjou G, Silier T, Dupuy M. Comparison of DTaP-IPV and DT polio vaccines as a second booster at 8 to 12 years. ESPID 97: 15th Annual of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Paris: 1997. Cité ici

[12.35] Grimpel E, Von Sonnenburg FV, Sanger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. Vaccine 2005; 23: 3657-67. Cité ici

[12.36] Mallet E, Matisse N, Mathieu N, Langue J, Boissard F, Soubeyrand B. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6 year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. Vaccine 2004; 22: 1415-22. Cité ici

[12.37] Guiso N, Njamkepo E, Vie le Sage F, Abitbol V, Clyti N, Chevallier S. Comparaison des taux d'anticorps anticoquelucheux chez des enfants âgés de 5,5 à 9,5 ans primovaccinés à 2, 3, 4 mois, avec rappel dans la deuxième année de vie, par des vaccins combinés, à base soit de DTCa soit de DTCE, en France. 23rd Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Valencia, Spain: ESPID, 2005. Cité ici

[12.38] Zepp F, Knuf M, Habermehl P et al. Pertussis-specific cell-mediated immunity in infants after vaccination with a tricomponent acellular pertussis vaccine. Infect Immun 1996; 64 (10): 4078-84. Cité ici

[12.39] Ausiello CM, Urbani F, La Sala A, Lande R, Cassone A. Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. Infect Immun 1997; 65 (6): 2168-74. Cité ici

[12.40] Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. Vaccine 1998; 16: 1901-6. Cité ici

[12.41] Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis. Vaccine 1998; 16: 1907-16. Cité ici

- [12.42] Ward JL, Cherry JD, Chang SJ et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63. Cité ici
- [12.43] Boursaux-Eude C, Thiberge G, Carletti G, Guiso N. Intranasal murine model of *Bordetella pertussis* infection. II. Sequence variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. *Vaccine* 1999; 17: 2651-60. Cité ici
- [12.44] Bass JW, Stephenson SR. The return of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6 (2): 141-4. Cité ici
- [12.45] Bass JW, Wittler RR. Return of epidemic pertussis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (5): 343-5. Cité ici
- [12.46] Karsenty JY, Roure C, Vidal-Trecan G. La coqueluche en France. *BEH* 1990 (19): 81-4. Cité ici
- [12.47] Bégué P, Grimprel E, Roure C, Guiso N. La coqueluche en France: nécessité de la mise en place d'une surveillance. *BEH* 1992; 48: 227-8. Cité ici
- [12.48] Grimprel E, Guiso N, Bégué P. New aspects of pertussis in France, 26 years after generalized pertussis vaccination. *Biologicals* 1993; 21: 5-6. Cité ici
- [12.49] Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 29-30: 141-56. Cité ici
- [12.50] Gilberg S, Njamkepo E, Parent du Châtelet I et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002; 186: 415-8. Cité ici
- [12.51] Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 995-7. Cité ici
- [12.52] Heininger U, Cherry JD, Stehr K et al. Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. Pertussis vaccine study group. *Pediatrics* 1998; 102: 546-53. Cité ici
- [12.53] Schmitt HJ, von König CH, Neiss A et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275: 37-41. Cité ici
- [12.54] Olin P, Hallander HO. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden. *Eurosurveillance* 1999; 4: 128-9. Cité ici
- [12.55] Juretzko P, Von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active

surveillance in Germany. Clin Infect Dis 2002; 35: 162-7. Cité ici

[12.56] Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Garo V, Guiso N. Polymorphism of Bordetella pertussis isolates circulating the last ten years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than thirty years. J Clin Microbiol 2001; 39: 4396-403. Cité ici

[12.57] Caro V, Njamkepo E, Van Amersfoort SC et al. Pulse-field gel electrophoresis analysis of Bordetella pertussis populations in various European countries with different vaccine policies. Microb Infect 2005; 7: 976-82. Cité ici

[12.58] Caro V, Hot D, Guigon G et al. Temporal analysis of French Bordetella pertussis isolates by comparative whole-genome hybridization. Microb Infect (in press). Cité ici

[12.59] Guiso N, Levy C, de la Rocque F et al. Observatoire national de la coqueluche en pédiatrie ambulatoire. RICA 2003; abstract n° 169. Cité ici

[12.60] Eskola J. Analysis of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis combination vaccines. J Infect Dis 1996; 174 (Suppl 3): S302-305. Cité ici

[12.61] Liese JG, Meschervitz CK, Harzer E, Froehle J, Hosbach P, Hoppe JE et al. Efficacy of a two component acellular pertussis vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 2000; 20: 1038-44.

Chapitre 13 Vaccin Antirougeoleux: Vers L'élimination de la Rougeole?

Daniel Floret

Joël Gaudelus

Points essentiels

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses qui, malgré l'existence d'un vaccin bien toléré, efficace et disponible, reste la principale cause de décès par maladie à prévention vaccinale.

Perçue généralement comme une maladie bénigne, elle peut être à l'origine de complications graves, de type encéphalite aiguë postrougeoleuse ou panencéphalite sclérosante subaiguë. Les complications sont plus fréquentes chez les moins de 1 an et les plus de 20 ans. Elles sont également plus fréquentes dans les pays en voie de développement.

Avant l'introduction du vaccin, la rougeole était une maladie rencontrée sur tout le globe, pratiquement inéluctable pour tous les enfants. Le nombre de cas était estimé à 130 millions, provoquant plus de 2,5 millions de morts chaque année dans le monde. La vaccination a permis une chute spectaculaire de la morbidité et de la mortalité associées à la rougeole.

En France, l'ensemble des données actuellement disponibles est en faveur d'une faible circulation du virus. Parallèlement à la diminution du nombre de cas de rougeole, on a constaté une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie.

Le vaccin antirougeoleux est un vaccin à virus vivant. Il est immunogène, bien toléré et efficace. De 5 à 10% des enfants vaccinés ne fabriquent pas d'anticorps après la première dose de vaccin, ce qui justifie d'administrer deux doses.

Le niveau d'immunité de groupe requis pour interrompre la transmission du virus est très élevé, de l'ordre de 95%. Le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission du virus a été estimé supérieur à 95% avec deux doses. Certains pays d'Europe comme la Finlande ont montré que cette stratégie est efficace.

En France, le taux de couverture vaccinale pour la première dose était en 2003 de 86,4% à 24 mois et de 92% à 4 ans.

Conformément aux directives de l'OMS, la France s'est engagée à éliminer la rougeole (et les infections congénitales rubéoleuses) en 2010. Ce plan comporte:

- l'amélioration du système de surveillance de la rougeole: cette maladie est redevenue à déclaration obligatoire en 2005 et son diagnostic doit être confirmé biologiquement;
- l'augmentation de la couverture vaccinale: la première dose de vaccin doit être administrée dès 12 mois, la seconde avant 24 mois. L'intervalle minimal entre les 2 doses est de 1 mois. Les enfants nés en 1992 et après

doivent avoir reçu 2 doses de vaccin. Les personnes nées entre 1980 et 1991 doivent avoir reçu une dose de vaccin;

- la réduction de la transmission à partir d'un cas index, ce qui peut se résumer à la mise à jour de la vaccination dans les 72 heures suivant le contagé.

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses qui, malgré l'existence d'un vaccin bien toléré, efficace et disponible, touche plus de 30 millions d'enfants dans le monde. Elle reste la principale cause de décès par maladie à prévention vaccinale, avec 875 000 décès par an. Cette maladie continue également à peser lourd en Europe puisqu'en 2000, on a dénombré 959 000 cas, entraînant 7 000 décès. L'homme étant le seul réservoir, cette maladie peut théoriquement être éliminée voire éradiquée. En attendant cette éventualité qui nécessite une mobilisation à l'échelle planétaire, la région européenne de l'Organisation mondiale de la santé s'est engagée en 1998 dans une politique d'élimination de la rougeole d'ici à 2010. Ce but a déjà été atteint dans la région des Amériques. L'efficacité vaccinale étant estimée entre 90 et 95% et le niveau d'immunité de groupe requis pour interrompre la transmission du virus étant très élevé (de l'ordre de 95%), le niveau de couverture vaccinale à atteindre pour interrompre la transmission autochtone du virus de la rougeole a été estimé supérieur à 95% avec deux doses.

Certains pays d'Europe comme la Finlande ont montré la faisabilité d'interrompre la transmission du virus selon cette stratégie: elle n'enregistre plus de cas autochtones de rougeole depuis 1996 grâce à des taux de couverture vaccinale de 96% depuis 1991 [13.1].

I Rappel clinique

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse qui se transmet d'homme à homme. Le réservoir est humain. Il n'y a pas de réservoir animal.

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne et par contact direct avec les sécrétions respiratoires, au contact d'un malade. Elle est possible par contact direct avec un objet venant d'être souillé par des sécrétions rhinopharyngées.

La phase de contagiosité débute avec les prodromes et s'étend jusqu'à 4 jours après le début de l'éruption. La période d'incubation dure 10 à 12 jours, et le délai entre l'exposition et l'apparition de l'éruption est de 14 jours en moyenne, avec des extrêmes de 7 à 18 jours.

La phase d'invasion dure 2 à 4 jours. Elle comporte avant tout une fièvre élevée supérieure à 38,5°C et un catarrhe oculorespiratoire (toux, rhinite, conjonctivite), accompagnés d'un malaise général avec asthénie. À ce stade, l'examen recherche un signe de Köplik: semis de taches punctiformes blanc bleuâtre posées sur un fond érythémateux et situées à la face interne des joues, en regard des prémolaires. Ce signe est inconstant et disparaît avec le début de l'éruption.

L'éruption dure 5 à 6 jours. Elle est constituée de maculopapules érythémateuses, ménageant entre elles des intervalles de peau saine. Elle

débute au niveau de la tête, derrière les oreilles puis touche le visage et s'étend progressivement de haut en bas et vers les extrémités en 3 jours. Elle est non prurigineuse et s'accompagne parfois de quelques éléments purpuriques.

Les signes généraux, maximaux à la phase d'invasion, décroissent progressivement au fur et à mesure que l'éruption se généralise. Celle-ci disparaît après une semaine dans l'ordre de son apparition. Elle est suivie d'une desquamation postéruptive.

La rougeole est à l'origine de complications graves et fréquentes dans les pays en voie de développement, où la létalité de la maladie se situe entre 5 et 15%. Les complications sont plus fréquentes chez les moins de 1 an et les plus de 20 ans. Dans les pays industrialisés, les principales complications sont par ordre de fréquence [13.2 , 13.3] : la diarrhée (5-13%), l'otite moyenne aiguë (3-5%), la pneumonie virale ou bactérienne (1-7%), l'encéphalite aiguë postrougeoleuse (0,2-0,3%), survenant le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption, et la panencéphalite sclérosante subaiguë (0,5 à 4 pour 100 000), survenant en moyenne 7 ans après l'éruption. Il existe également des formes d'encéphalites aiguës retardées survenant 2 à 6 mois après l'éruption chez des sujets immunodéprimés, ou plus rarement chez des sujets sains. La fréquence des décès est de l'ordre de 0,2%, plus élevée chez les jeunes enfants et chez l'adulte. Les adultes non immunisés présentent habituellement une éruption intense et un risque élevé de complications. Chez l'immunodéprimé, la maladie affecte une expression clinique sévère et prolongée. L'éruption peut être absente et deux complications doivent être particulièrement redoutées : la pneumonie interstitielle à cellules géantes et l'encéphalite aiguë progressive. L'issue est souvent fatale. La première cause de décès est la pneumonie chez l'enfant et l'encéphalite aiguë chez l'adulte.

Diverses formes cliniques existent et, compte tenu de la raréfaction de la maladie du fait de la vaccination et de l'existence de nombreuses autres maladies virales responsables d'éruptions morbilliformes, la confirmation biologique du diagnostic est désormais nécessaire.

II Diagnostic biologique

Ce diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques ou sur l'augmentation franche du titre des anticorps, en s'assurant qu'il n'y a pas eu de vaccination récente.

A Sérologie

Les IgM spécifiques de la rougeole sont détectables dans le sérum dès les premiers jours de l'éruption et peuvent persister jusqu'à 4-6 semaines. Un seul prélèvement sanguin permettant la détection d'IgM (associé ou non à la présence d'IgG) est suffisant pour porter le diagnostic s'il est réalisé entre 3 et 28 jours après le début de l'éruption [13.4]. Les tests les plus fiables, recommandés par l'OMS, sont les tests d'immunocapture ELISA, qui ont une sensibilité de 92% et une spécificité de 98% [13.5].

Les anticorps spécifiques de type IgG de la rougeole apparaissent à peu près en même temps que les IgM. La mise en évidence d'une séroconversion ou

d'une ascension significative ($\times 4$) des IgG entre la phase aiguë (dans les 7 jours qui suivent le début de l'éruption) et la phase de convalescence (10 à 20 jours après le premier prélèvement) permet également le diagnostic.

La recherche d'IgM spécifiques de la rougeole est également réalisable à partir de sang desséché recueilli sur papier buvard. En utilisant des papiers buvards conservés moins de 6 mois, un test ELISA indirect commercialisé a montré la même sensibilité et une spécificité de 97% par rapport au test sur le sérum [13.6].

B Détection d'IgM salivaires

Le diagnostic de la rougeole peut se faire par la détection d'IgM spécifiques sur le prélèvement salivaire. La salive est prélevée avec un écouvillon en mousse passé le long des gencives. Les IgM sont présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang. La sensibilité du test est de 91% et sa spécificité de 95% [13.4].

C Détection du virus

Elle peut être réalisée par culture cellulaire ou par amplification génique virale, par technique de *reverse-transcription* (RTPCR).

L'isolement du virus par culture est difficile et n'est pas une technique recommandée en routine. Le virus peut être isolé à partir de prélèvements de gorge ou de salive, d'aspiration nasopharyngée, de sang ou d'urine. Dans la gorge, il est détectable de 3 jours avant jusqu'à 2 jours après l'apparition de l'éruption. Isoler un virus de rougeole permet de réaliser une analyse génomique de la souche, l'identification de sa provenance et de remonter à l'origine de la transmission. Les techniques de séquençage sont délicates et coûteuses et réservées en France au Centre national de référence de la rougeole.

Des techniques de RT-PCR sont actuellement disponibles et permettent un diagnostic à partir de prélèvements de sang, de gorge, de salive ou d'urine. L'ARN viral peut être détectable dans la gorge, les urines et les leucocytes de 3 jours avant jusqu'à la 2^e semaine après l'éruption. La technique recommandée par l'OMS est une RT-PCR nichée permettant d'atteindre une sensibilité de 93% [13.6]. La détection du virus peut aussi être faite par RT-PCR à partir de l'ARN viral extrait du sang recueilli sur papier buvard mais la sensibilité est nettement inférieure à celle de la recherche des anticorps IgM.

III Immunité antirougeoleuse

Le virus de la rougeole est un virus extrêmement stable du point de vue génétique. L'infection procure une immunité à vie contre toutes les souches du virus de la rougeole. L'immunité protectrice est assurée par des anticorps et des cellules T CD4 et CD8 spécifiques.

L'immunité antirougeole des nourrissons de moins d'un an dépend du statut immunitaire de la mère, acquis après infection ou vaccination. Plusieurs études montrent que les enfants de moins d'un an ont des taux d'anticorps plus bas s'ils sont nés de mères vaccinées que ceux nés de mères immunisées par l'infection.

maternelle. La diminution des titres d'anticorps maternels induits par la vaccination devance de 3 mois la diminution des titres d'anticorps acquis par la maladie: déjà très importante à 6 mois, elle est quasi-totale à 9 mois. Les nourrissons de moins d'un an sont donc potentiellement une cible importante des épidémies de rougeole [13.7].

IV Épidémiologie de la rougeole

Avant l'introduction de la vaccination, la rougeole était une maladie rencontrée sur tout le globe, pratiquement inéluctable pour tous les enfants. Les épidémies étaient saisonnières, plus fréquentes en hiver et au printemps que pendant le reste de l'année, et survenaient tous les 2 ou 3 ans ou tous les 3 ou 5 ans en fonction du degré d'urbanisation. Le nombre de cas était estimé à 130 millions, provoquant plus de 2,5 millions de morts chaque année dans le monde [13.8].

La vaccination a permis une chute spectaculaire de la morbidité et de la mortalité associées à la rougeole, certains pays ayant observé une diminution de l'incidence allant jusqu'à 99% de ce qu'elle était dans les années 1960 [13.9].

En France, l'impact de la vaccination est mesuré par l'évolution de l'incidence de la rougeole et de ses complications précoces et tardives. La rougeole a été retirée des listes des maladies à déclaration obligatoire en 1985. Depuis cette date, la maladie est surveillée par un réseau d'environ 300 médecins libéraux sentinelles (INSERM, unité 444). La définition de cas utilisée pour la surveillance était purement clinique et correspondait aux cas de rougeole typique (éruption généralisée d'une durée supérieure à 3 jours, avec fièvre supérieure à 38,5°C et toux, coryza ou conjonctivite).

L'introduction du vaccin contre la rougeole dans le calendrier vaccinal en France en 1983 a considérablement diminué l'incidence nationale de la maladie. Avant que la vaccination ne soit largement diffusée (1987), des épidémies de rougeole survenaient tous les 3 ans, touchant de 300 000 à 500 000 sujets. Depuis 1989 et le début des campagnes d'incitation à la vaccination ROR à l'âge de 15 mois, l'incidence de la rougeole a progressivement diminué pour atteindre en 2003 un nombre estimé de 10 400 cas, et de 4 448 cas en 2004, correspondant à des taux d'incidence respectifs de 16 cas et 7 cas pour 100 000 habitants (fig. 13.1).

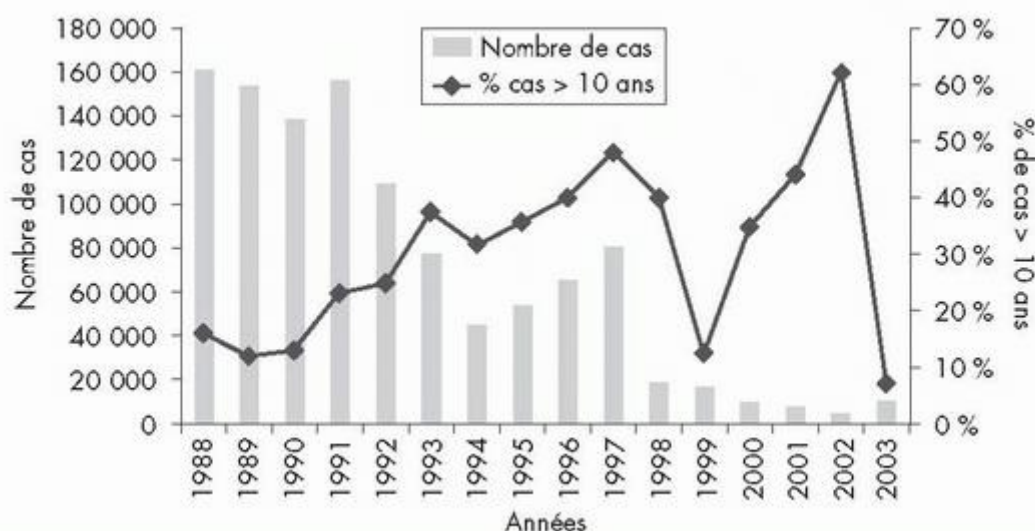


Figure 13.1 Estimation de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus en France (source: Réseau Sentinelles - Inserm U444, 1988-2003)

Jusqu'en 1998, l'extrapolation des incidences et la proportion d'enfants de plus de 10 ans étaient calculées à partir de plus de 200 cas décrits par les médecins de réseau. Par la suite, et grâce aux efforts de vaccination, ce nombre s'est réduit, rendant l'estimation imprécise. En 2003, l'estimation de l'incidence a été extrapolée à partir de 18 cas rapportés et l'intervalle de confiance à 95% était ainsi estimé entre 6 000 et 15 000, reflétant un système de surveillance qui n'est plus adapté aux plus faibles incidences. Cette constatation fait craindre que de petites épidémies ne puissent être détectées: cela s'est effectivement passé en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) au cours du premier trimestre 2003 alors qu'une circulation active du virus était documentée.

Une enquête sérologique nationale réalisée en 1998 a montré que 5% de la population âgée de 15 à 19 ans cette année-là n'était pas protégée contre la rougeole. Cette proportion est de 10% pour la classe d'âge de 5-9 ans et de plus de 15% pour la classe d'âge de 1-4 ans [13.10] (fig. 13.2). Par ailleurs, la proportion de sujets non immuns est plus importante dans la moitié sud de la France.

Parallèlement à la diminution du nombre de cas de rougeole, on a constaté une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie, avec une proportion de patients âgés de plus de 10 ans qui est passée de 13% en 1985 à 62% en 2002 (fig. 13.1). Ce fait est lié à une moindre circulation du virus (due à la vaccination), qui permet à des cohortes d'enfants qui n'ont pas été vaccinés ou qui n'ont pas répondu à la vaccination d'atteindre un âge plus avancé sans rencontrer le virus. La gravité et le taux de complications augmentent par ailleurs avec l'âge. Aux États-Unis, lors de la recrudescence de la rougeole survenue en 1989-1990, 20% des 148 000 cas notifiés ont présenté au moins une complication. Les taux d'hospitalisation les plus élevés ont été observés chez les enfants de moins de 5 ans (24,9%) et chez les adultes de 20 ans et plus (22,9%). Le nombre de décès attribuables à la rougeole au cours de

ces deux années a été estimé à 130 [13.11].

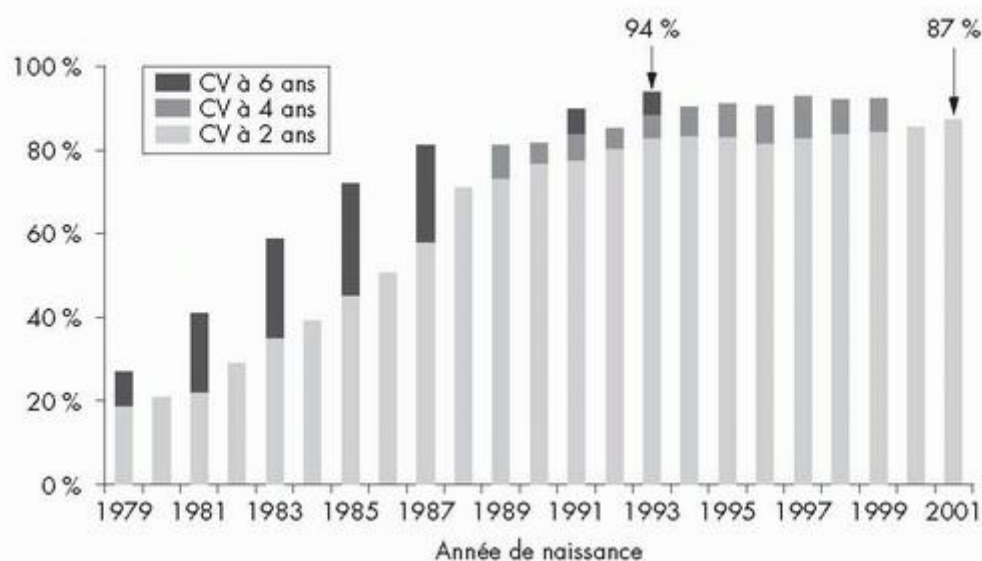


Figure 13.2 Rougeole: évolution de la couverture vaccinale à 2, 4 et 6 ans en France (1981-2003) (source: PMI, DREES)

Jusqu'en 1988, le nombre de décès par rougeole était de 15 à 30 par an. Depuis 1989, il se situe entre 1 et 10 (Cepi DC). Les causes principales de décès sont les encéphalites. Le nombre de panencéphalites subaiguës sclérosantes (PESS) notifiées est passé de 25 en 1988 à 3 en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës recensées a également beaucoup diminué passant de 20 à 30 cas au début des années 1980 à moins de 5 cas en 1995-1996 [13.7].

L'ensemble des données actuellement disponibles est en faveur d'une faible circulation du virus mais cette situation peut correspondre à une période appelée «lune de miel», caractérisée par l'accumulation progressive de sujets non immuns, sources potentielles de foyers épidémiques alors que la baisse du nombre de cas donne l'illusion d'une maladie en voie d'élimination. Des cas groupés de rougeole ont été identifiés début 2003 en région PACA (259 cas au total), région dans laquelle les disparités de couverture vaccinale (CV) sont marquées: CV à 24 mois de 59% dans les Alpes de Haute-Provence, à 84% dans les Alpes-Maritimes en 2001. Le département des Alpes de Haute-Provence a été le plus touché, avec une incidence de 39 cas documentés pour 100 000 habitants, suivi par le Vaucluse et les Bouches-du-Rhône, avec respectivement 6 cas et 2,5 cas pour 100 000 habitants.

V Couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale est mesurée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) du ministère en charge de la Santé, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (InVs). Elle repose sur l'analyse des certificats de santé réalisés au 24^e mois (CS 24), un cycle triennal d'enquêtes en milieu scolaire (grande section de maternelle, CM2 et 3^e), des

enquêtes séro-épidémiologiques ponctuelles (InVs) ainsi que d'autres enquêtes ponctuellement réalisées par d'autres organismes.

Introduit en 1983, le vaccin contre la rougeole a fait l'objet de plusieurs campagnes de promotion de la vaccination.

L'ascension de la couverture vaccinale à 2 ans a été rapide au cours des premières années de mise en œuvre mais elle a stagné entre 80 et 85% dans les années 1994-1996 avec des disparités départementales pouvant favoriser l'éclosion de flambées dans des poches de populations mal vaccinées. Des travaux de modélisation ont montré que ce niveau de couverture vaccinale était propice à la survenue de futures bouffées épidémiques [13.12] et ont confirmé la nécessité d'une stratégie de vaccination à deux doses, avec des niveaux de couverture pour la première et la seconde dose élevés ($\geq 95\%$). Une seconde dose du vaccin triple (ROR) a été introduite dans le calendrier vaccinal en France en 1996. L'âge auquel elle était recommandée (11-13 ans) a été abaissé à 3-6 ans en 1997 puis avant 24 mois en 2005 pour permettre d'éliminer plus rapidement la rougeole (voir 13.VIII).

En 2003, la couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole pour la première dose est, à 24 mois, de 86,4% et, à 4 ans, de 92%, avec des couvertures qui restent plus élevées dans la moitié nord de la France. La dernière enquête réalisée en milieu scolaire à 6 ans en 1999 montrait une couverture de 94,3% et l'enquête réalisée auprès des élèves de CM2 en 2001-2002 a montré un taux de CV à 95% pour la première dose et à 51% pour la seconde [13.13]. La figure 13.2 montre l'évolution de la couverture vis-à-vis de la rougeole.

VI Situation de la rougeole en Europe

Le nombre total de cas déclarés dans la région européenne de l'OMS est passé de 304 184 cas en 1991 à environ 67 759 en 2001, dont plus de 16 000 pour l'Europe de l'Ouest.

Alors que des pays européens dont les taux de couverture vaccinale sont très élevés ont ou sont en passe d'éliminer la rougeole (Finlande, Suède, Norvège, Pays-Bas), d'autres sont confrontés plus ou moins fréquemment à des épidémies: Allemagne, Irlande, Suisse, Italie.

En Italie, en 2002, lors d'une épidémie dont la distribution géographique reflétait l'inégalité des régions en matière de couverture vaccinale, 469 enfants de moins de 15 ans ont été hospitalisés, dont 12 pour encéphalites; 3 décès sont survenus chez des enfants âgés de 6 mois, 4 ans et 10 ans.

En Suisse, pays dans lequel la couverture vaccinale des jeunes enfants se situe autour de 80%, une augmentation du nombre de cas notifiés a été enregistrée par le système de déclaration obligatoire début 2003. Au cours des premiers mois de l'année, 464 cas de rougeole ont été déclarés aux autorités de santé. Des complications sont survenues dans 51 cas (11%), dont 3 encéphalites (2 cas de 10 ans et 1 cas de 16 ans).

Plus récemment, en 2005, une flambée épidémique de rougeole a été observée en Allemagne.

Enfin, la Grande-Bretagne était proche de l'élimination quand une augmentation des cas a été observée en 2002. Cette augmentation est expliquée par la baisse de la couverture vaccinale du MMR (Measles Muup Rubella) constatée depuis 1998, qui a atteint son niveau le plus bas en 2002. Cette baisse est liée à une crainte, non fondée, d'une association entre le vaccin triple MMR et l'autisme.

VII Vaccins antirougeoleux

A Présentation

Tous les vaccins actuels sont des vaccins à virus vivants atténués. La plupart d'entre eux sont dérivés d'une souche dénommée Edmonston.

Le vaccin antirougeoleux existe:

- sous forme simple: Rouvax®;
- sous forme de vaccins trivalents, associés contre les oreillons et la rubéole.

Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France:

- le vaccin ROR Vax®, composé des 3 souches suivantes:
 - rougeole: souche Edmonston 749 D;
 - rubéole: souche Wistar RA 27/3;
 - oreillons: souche Jeryl Lynn;
- le vaccin Priorix®, composé des 3 souches suivantes:
 - rougeole: souche Schwarz;
 - rubéole: souche Wistar RA 27/3;
 - oreillons: souche RIT 4385, dérivée de Jeryl Lynn.

Ces vaccins se présentent sous forme de poudre. L'injection de solvant dans le flacon de poudre permet la reconstitution de la suspension vaccinale. Ces vaccins s'administrent par voie sous-cutanée. Ils doivent être conservés à une température comprise entre + 2°C et + 8°C et ne doivent pas être congelés.

B Immunogénicité

La réponse immune après vaccination est comparable à la réponse immune après infection naturelle. La vaccination induit une immunité humorale et cellulaire. Le délai d'apparition des anticorps est un peu plus court après vaccination qu'après infection [13.14].

Des anticorps de type IgG, IgM et IgA peuvent être détectés à la fois dans le sérum et les sécrétions nasales. Les anticorps de type IgM peuvent être détectés dans le sérum 2 à 6 semaines après vaccination (pic à 3 semaines) et disparaissent rapidement. Les IgG persistent plusieurs années. Le taux des IgG diminue avec le temps (c'est le cas également pour l'infection naturelle). Les taux d'anticorps induits par la vaccination sont moins importants que ceux induits par l'infection naturelle.

L'immunité cellulaire est plus difficile à évaluer, faute de test simple validé. Elle semble comparable à celle induite par l'infection naturelle. Contrairement à ce

qui se passe pour la fabrication d'anticorps, l'immunité cellulaire peut être induite à 6, 9 et 12 mois par la vaccination malgré la présence d'anticorps acquis passivement [13.15]. Le vaccin, comme l'infection naturelle, par un effet inhibiteur sur l'immunité cellulaire, peut diminuer les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée à divers antigènes (tuberculine, candida) durant 4 à 6 semaines.

C Pourquoi une deuxième dose?

On définit comme échec primaire de la vaccination l'absence de séroconversion. Celle-ci peut être due à une vaccination trop précoce, lorsque les anticorps d'origine maternelle sont encore présents chez l'enfant, à des problèmes techniques comme le nonrespect des conditions de conservation ou encore à l'administration d'immunoglobulines. Enfin, dans 5 à 10% des cas dans la population générale, il n'y a pas de séroconversion après une première dose.

L'échec secondaire de la vaccination est dû à une perte de l'immunité avec le temps.

Une méta-analyse des données publiées indique que la plupart des échecs en matière de vaccination antirougeoleuse sont primaires et que le rôle des échecs secondaires dans la survenue des épidémies de rougeole est minime [13.16].

L'administration d'une deuxième dose de vaccin antirougeoleux, pourvu qu'elle soit effectuée au moins un mois après la première dose, induit la formation d'anticorps dans la très grande majorité des individus pour lesquels la séroconversion n'avait pas eu lieu après la première dose. Dans une étude effectuée chez des enfants à l'entrée à l'école primaire, 36/679 enfants (5,4%) ayant reçu une première dose de vaccin antirougeoleux entre 15 et 17 mois étaient négatifs [13.17]. Une séroconversion s'est produite chez 36/37 enfants après administration d'une seconde dose [13.17].

Il a été montré que la réponse anticorps obtenue après administration d'une seconde dose de vaccin contenant la valence rougeole chez des enfants qui n'avaient pas répondu à la première dose est de longue durée [13.18].

La justification d'une deuxième dose de vaccin antirougeoleux n'est donc pas liée au besoin d'un rappel (l'immunité vaccinale, lorsqu'elle est acquise, est de longue durée), mais repose sur la nécessité, dans la perspective d'une élimination de la rougeole, d'un rattrapage des échecs de la première vaccination.

L'immunité postvaccinale apparaît de très longue durée et persiste, du fait de l'existence d'une mémoire immunologique, même chez les sujets ne présentant plus d'anticorps sériques. Cela est attesté par la réponse anamnétique observée à l'occasion d'une revaccination. La durée réelle de la protection est difficile à évaluer du fait de l'existence de rappels naturels à l'occasion de contacts de sujets vaccinés avec le virus de la rougeole. Les échecs secondaires de la vaccination, correspondant à une disparition de la protection avec le temps, paraissent jouer un rôle marginal dans la transmission du virus.

D Tolérance

Dans l'ensemble, les vaccins contenant le vaccin anti-rougeoleux sont bien tolérés. La majorité des réactions postvaccinales rapportées sont modérées et transitoires, et surviennent 5 à 12 jours après la vaccination, ce qui correspond au pic de la réplication virale [13.5 , 13.14].

Il s'agit essentiellement de fièvre, d'éruptions et de phénomènes locaux. Une température supérieure à 39,4°C se voit dans 5 à 15% des cas. Un rash cutané survient dans 5% des cas, dure de 1 à 3 jours et peut s'accompagner d'un catarrhe. Enfin, des réactions au point d'injection peuvent survenir. La fréquence de ces effets secondaires est moindre après la 2^e dose dans la mesure où la plupart des enfants sont déjà immuns.

Des convulsions fébriles sont possibles (2 à 5 pour 10 000), de même qu'une thrombopénie, dont la fréquence est évaluée entre 1 pour 30 000 et 1 pour 100 000.

Les données de pharmacovigilance des vaccins disponibles en France (alors que 472 millions de doses vaccinales ont été vendues sur 7 ans dans le monde) font apparaître des taux de notification d'effet indésirable faibles, de l'ordre de 1,2 pour 100 000 doses pour les effets indésirables graves et de 3,3 pour 100 000 doses, tous niveaux de gravité confondus [13.7].

Les effets indésirables graves sont définis comme susceptibles de mettre en danger la vie ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable en provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou une anomalie ou une malformation congénitale.

Les réactions anaphylactiques (choc anaphylactique) sont rares, inférieures à 1 sur 1 million.

Des traces de protéines d'œuf peuvent être trouvées dans les vaccins produits sur culture de fibroblastes embryonnaires de poulet, ce qui est le cas des vaccins rougeoleux.

Les réactions allergiques après vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole sont aussi fréquentes chez les allergiques à l'œuf que dans la population générale. Les réactions allergiques à la gélatine et à la néomycine contenues dans les vaccins rougeole-oreillons-rubéole sont plus fréquentes que les réactions allergiques liées à la présence d'œuf dans ce vaccin.

Par ailleurs, la confusion est beaucoup trop souvent faite entre sensibilisation (qui correspond à la fabrication d'anticorps IgE spécifiques d'un allergène donné avec positivité des réactions cutanées pour l'allergène et parfois présence dans le sang) et allergie, qui comporte des manifestations cliniques (urticaire, asthme), d'où l'importance de l'interrogatoire pour parler d'allergie et qualifier l'allergie.

Les enfants à vacciner sous surveillance médicale hospitalière sont uniquement ceux concernés par des antécédents de réactions anaphylactiques avec signes cardiovasculaires après ingestion d'œuf. Les enfants allergiques à l'œuf

n'ayant présenté que des signes modérés peuvent être vaccinés sans précaution particulière [13.19]. Une réaction anaphylactique après vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole justifie une exploration allergologique spécifique et contre-indique la deuxième injection [13.14 , 13.20].

L'encéphalite aiguë postinfectieuse, complication connue de la rougeole, a été rapportée dans les suites d'une vaccination mais à un taux de l'ordre de 1 pour 1 million, inférieur au taux d'encéphalite d'étiologie inconnue chez les enfants non vaccinés. Même si on admet une relation entre vaccin et encéphalite (ce qui n'est pas démontré), le taux est mille fois moindre que le taux d'encéphalite dû à la maladie naturelle, comme le montre le *tableau 13.1* .

Tableau 13.1 Complications dues à l'infection naturelle par le virus de la rougeole comparées à celles dues au vaccin

Complications	Risque suite à une infection naturelle	Risque suite à une vaccination
Otite aiguë	7 à 9%	0
Pneumonie	1 à 6%	0
Diarrhée	6%	0
Panencéphalite sclérosante subaiguë	1/100 000	0
Encéphalomyélite postinfectieuse	0,5-1/1 000	0-1/100 000**
Thrombocytopénie	Risque existant mais non quantifié	1/30 000
Mort	0,1-1/1 000*	0

Source: Pless RP *et al.* Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. J Infect Dis 2003; 187 (Suppl 1): S291-8.

* Ce chiffre concerne les pays développés.

** Nombre d'événements/nombre de doses. Pas d'évidence.

En ce qui concerne la PESS (panencéphalite sclérosante subaiguë), il est impossible de savoir si les enfants vaccinés n'avaient pas contracté la rougeole avant la vaccination ou s'ils étaient des non-répondeurs. Le séquençage génétique des virus obtenus à partir de cerveaux de patients atteints de PESS n'a mis en évidence que des virus de type sauvage.

En 1998, au Royaume-Uni, Wakefield *et al.* [13.21] ont émis l'hypothèse d'une relation causale entre l'administration d'un vaccin rougeole, rubéole et oreillons et le développement de troubles autistiques.

Depuis, de nombreuses études, conduites dans plusieurs pays, n'ont pas mis en évidence et ont même rejeté un lien entre cette vaccination et l'apparition d'autisme [13.22 , 13.23].

Il en est de même pour les maladies inflammatoires du tube digestif.

E Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas de grossesse, en cas de déficit immunitaire (congénital ou acquis), en cas de réaction anaphylactique lors d'une injection précédente comportant un vaccin antirougeoleux ou en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.

Une allergie (réaction anaphylactique) à la gélatine ou à la néomycine doit faire évaluer le rapport bénéfice-risque individuellement, prendre un avis spécialisé et, si on décide de vacciner, le vaccin sera fait en milieu hospitalier.

Un purpura thrombopénique doit également faire évaluer le rapport bénéfice-risque individuellement.

En cas de contre-indication à la vaccination, les immunoglobulines peuvent être utilisées par voie intraveineuse dans les 72 heures suivant l'exposition chez les sujets à risque de faire une rougeole grave.

F Efficacité

Elle est attestée par les études épidémiologiques dans les pays qui vaccinent. Un taux de séroconversion de 97 à 100% après vaccination, l'existence d'une mémoire immunitaire et une immunité postvaccinale de très longue durée expliquent que les pays qui recommandent deux doses de vaccin et qui sont parvenus à un taux de couverture vaccinale supérieur à 95% ont pu interrompre la circulation du virus et éliminer la rougeole [13.1].

Le *tableau 13.2* répertorie le nombre de cas déclarés et l'incidence de la rougeole dans différents pays d'Europe (source: EUVAC.NET).

Tableau 13.2 Nombre de cas déclarés et incidence de la rougeole dans différents pays d'Europe en 2001-2002 (

		Système de déclaration obligatoire			Système de surveillance sentinelles	
Cale ndrier ROR 1 ^{re} dose /2 ^e	Couv erture vacci nale 1 dose	Nom bre de cas décl arés	Taux d'incid ence pour 100 000 habita	% de cas confirmés (laboratoire ou lien épidémiologi que)	Nomb re de cas extra polés (nom	Taux d'incid ence extrapo lé pour 100 000

	dose		nts						bre de cas notifiés)		habitan ts	
			2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Danemark	15 mois/12 ans	94%	12	32	0,23	0,60	92	100				
Finlande	18 mois/6 ans	96%	1	0	0,02	0,00	100					
	Rattrapage: 11-13 ans et jeunes adultes											
Suède	18 mois/12 ans	97%	5	8	0,06	0,09	80	75				
Allemagne	11-14 mois/15-23 mois	77% à 19-35 mois 90% à 6 ans	6033	464	7,36	6,68	50	50	(878)			13,8**
Irlande	12-15 mois/4-5 ans	75% à 24 mois (68-82)	244	268	6,35	6,91	-	3				
Royaume-Uni	12-18 mois/3-4	84% à 2 ans 91% à	73	327	0,12	0,55	100	100				

ans 5 ans

Cam
pagn
e de
mass
e
1994

Pays-Bas	14 mois/ 9 ans	94%	1 7	3	0, 11	0, 02	24	33				
Suisse	12 mois/ 15-24 mois	81% à 2 ans 89% à 7 ans	6 1	4 7	0, 85	0, 66	89	89	7 0 0 (2 2)	5 0 0 (-)	9,7 6	6,9 8
	Rattr apag e 12- 15 ans											
Italie	12 mois/ 6 ou 12 ans	56% (25- 88)*	7 9 9	5 0 4 9	1, 39	8, 79	0	0	-(5 4)	-(2 0 7 5)	-1 8**	-7 38* *
Espagne	12-15 mois/ 3-6 ans	95%	5 4	7 9	0, 14	0, 20	89	80				
Portugal	15 mois/ 11-13 ans	96% à 2 ans	2 1	6	0, 21	0, 06	0	17				
France	12 mois/ 3-6 ans	84% à 24 mois 94% à 6 ans	-	-	-	-	-	-	8 4 6 0 (2 2)	5 1 9 0 (1 2)	14, 22	8,7 0
	Rattr apag e: 11- 13 ans											

Les données ne sont pas disponibles pour une comparaison en 2003.

* Extrêmes régionaux.

** Pédiatres sentinelles (pour Italie: www.spes.iss.it).

VIII Plan d'élimination de la rougeole (et de la rubéole congénitale) en France (2005-2010)

Les résultats médiocres obtenus en matière de couverture vaccinale en dépit de campagnes répétées, menées notamment par l'assurance maladie, méritent qu'on se penche vers les causes de ce problème.

A Freins à la vaccination

Le problème est d'abord d'ordre médical: si 95% des médecins se déclarent favorables à cette vaccination, celle-ci n'est proposée systématiquement que par 87,6% des médecins pour la première dose et par 80,1% pour la seconde [13.7]. Les facteurs associés à une attitude réservée vis-à-vis de la vaccination sont pour l'essentiel la pratique de l'homéopathie et l'exercice dans un cabinet individuel.

Une étude réalisée dans les régions sousvaccinantes avait recueilli les avis suivants sur les motifs de non-vaccination [13.7]:

- maladie jugée bénigne, méconnaissance des complications dont la fréquence de survenue reste faible;
- non-perception du risque épidémique;
- risques d'effets secondaires;
- doute sur la durée et l'efficacité de l'immunité vaccinale acquise;
- méconnaissance du taux de couverture vaccinale de son département et de ses conséquences;
- suspicion d'intérêts liés entre les décisions de santé publique et l'industrie pharmaceutique.

Les parents déclarent adhérer très majoritairement au principe de la vaccination. Dans une enquête réalisée en 1999, 91,7% des sujets âgés de 15 à 75 ans se déclarent favorables à la vaccination en général. Les facteurs qui apparaissent statistiquement liés à une opinion défavorable vis-à-vis des vaccins sont:

- la méfiance exprimée à l'encontre des médicaments, qui peuvent être assimilables à des drogues (notamment chez les jeunes de 15 à 25 ans);
- le recours à l'homéopathie ou l'acupuncture (notamment par les adultes de 26 à 54 ans);
- la crainte des effets secondaires des vaccins, qui sont perçus comme faisant partie d'un arsenal thérapeutique.

Par rapport aux données observées en 1993, il existe une légère amélioration de l'adhésion des parents à la vaccination combinée contre la rougeole, les

oreillons et la rubéole, sans atteindre cependant l'objectif permettant d'atteindre une couverture vaccinale de 95%.

La France s'est engagée à éliminer la rougeole et les infections congénitales rubéoleuses d'ici 2010 [13.7].

B Objectifs du plan

En ce qui concerne la rougeole, les *objectifs généraux* sont d'interrompre la transmission endémique du virus, d'atteindre et de maintenir un niveau élevé d'immunité vis-à-vis de la rougeole dans la population, grâce à la vaccination.

Les *objectifs spécifiques* sont:

- atteindre un taux d'incidence de la rougeole inférieur à un cas confirmé par million d'habitants et par an, en excluant les cas confirmés importés;
- atteindre un pourcentage de personnes réceptives au virus de la rougeole inférieur à 15% chez les 1-4 ans, inférieur à 10% chez les 5-9 ans, inférieur à 5% entre 10 et 14 ans et dans chaque cohorte annuelle d'âge au-delà de 15 ans;
- atteindre un niveau de couverture vaccinale (CV) à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la seconde dose, dans l'ensemble des départements et pour les trois maladies;
- atteindre un niveau de CV d'au moins 90% à 6 ans pour la deuxième dose, dans l'ensemble des départements et pour les trois maladies.

Le plan lui-même se décline ainsi:

- améliorer le système de surveillance de la rougeole;
- augmenter la couverture vaccinale;
- réduire le risque de transmission à partir d'un cas index.

1 Améliorer le système de surveillance de la rougeole

La rougeole est redevenue en 2005 une maladie à déclaration obligatoire [13.24].

Compte tenu de la raréfaction de la maladie, le diagnostic de rougeole doit être confirmé biologiquement.

a Critères de déclaration des cas

Ces critères sont les suivants:

- cas clinique: fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C associée à une éruption maculopapuleuse et à au moins un des signes suivants: conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplick;
- cas confirmé:
 - cas confirmé biologiquement (détection d'IgM spécifiques dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation, de 4 fois au moins, du titre des IgG, et/ou PCR positive et/ou culture positive);
 - ou cas clinique ayant été en contact dans les 7 à 18 jours avant le

début de l'éruption avec un cas confirmé.

b Signalement

Les cliniciens et les biologistes qui diagnostiquent un cas de rougeole (cas clinique ou cas confirmé) doivent le signaler sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie) au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS de leur lieu d'exercice.

Ce signalement peut s'effectuer avec la fiche de notification obligatoire. Cette fiche est alors faxée à la DDASS, même si tous les items ne peuvent pas être renseignés.

Le MISP rappellera ensuite le déclarant afin de compléter la fiche, notamment en ce qui concerne les résultats des examens biologiques.

c Notification

Le signalement est suivi par la notification d'une fiche spécifique à moins que cette fiche n'ait déjà été adressée à la DDASS au moment du signalement.

La DDASS transmet ensuite les fiches validées à l'InVS.

2 Augmenter la couverture vaccinale

Pour satisfaire aux objectifs précédemment définis, le calendrier vaccinal a été modifié en 2005 [13.25]:

- la première dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) est recommandée à 12 mois; chez les enfants qui sont en collectivité, la première dose du vaccin triple est recommandée dès 9 mois (dans le précédent calendrier vaccinal, le vaccin recommandé à cet âge était le Rouvax®, alors que désormais le vaccin triple peut être utilisé à 9 mois). Les enfants vaccinés à 9 mois auront leur deuxième dose entre 12 et 15 mois;
- la deuxième dose de vaccin trivalent est recommandée au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois. L'intervalle minimal à respecter entre les deux doses est de 1 mois (comme pour toute vaccination à virus vivants). Cette seconde dose peut être administrée plus tard, si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année;
- deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants nés en 1992 ou après et n'ayant pas été vaccinés auparavant. Au total, tous les enfants nés en 1992 et après doivent avoir reçu deux doses de vaccin;
- une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant;
- les personnes nées avant 1980 (âgées de plus de 25 ans en 2005) et qui exercent des professions de santé (en formation, à l'embauche ou en poste), en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave, non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse), et dont la sérologie est négative doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (*tab. 13.3*).

Tableau 13.3 Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale

en France (2005-2010). Stratégie vaccinale: nombre de doses requises en fonction de l'âge

Âge en 2005	1-13 ans	14-25 ans	Plus de 25 ans
Années de naissance	1992 à 2006	1980 à 1991	Avant 1980
Nombre de doses	2 doses	Au moins 1 dose	Personnels de santé non immunisés: 1 dose

3 Réduire le risque de transmission à partir d'un cas index

a Vaccinations spécifiques

Des recommandations de vaccinations spécifiques ont été émises pour la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés incluant les 6-9 mois et les plus de 25 ans.

- *Définition des contacts*

Parmi les personnes ayant côtoyé le malade pendant la période infectieuse, c'est-à-dire depuis la veille de l'apparition de la fièvre jusqu'à 5 jours après le début de l'éruption, doivent être pris en compte:

- les contacts proches:
 - entourage familial: personnes de la famille vivant sous le même toit;
 - pour les enfants gardés par une assistante maternelle, les enfants et adultes exposés au domicile de garde de l'enfant;
- les contacts en collectivité. Il s'agit de toute personne, enfant ou adulte, ayant partagé la même collectivité, notamment:
 - crèche et halte-garderie: enfants et adultes de la même section;
 - école, collège, lycée, internat, lieu de travail, personnes ayant fréquenté de manière concomitante les mêmes locaux que le malade (classe, cantine, dortoir, bureau).
- *Mesures préventives vaccinales pour les personnes exposées à un cas de rougeole*

Ces mesures concernent:

- les contacts proches, en crèche et en halte-garderie pour un cas clinique;
- les contacts proches et en collectivité pour un cas confirmé biologiquement.

Ce sont:

- la mise à jour du calendrier vaccinal des sujets contacts potentiellement réceptifs à la rougeole. Le rattrapage vaccinal, tel qu'il est préconisé,

peut éviter la survenue de la maladie s'il est réalisé dans les 72 heures:

- rattrapage des sujets nés après 1992 de façon qu'ils aient deux doses;
- rattrapage des sujets nés entre 1980 et 1991 de façon qu'ils aient au moins une dose;
- la vaccination postexposition des sujets contacts dans les 72 heures suivant le contage présumé pour les 6 à 11 mois:
 - avec un vaccin monovalent entre 6 et 8 mois (le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal);
 - avec un vaccin trivalent entre 9 et 11 mois (la deuxième dose sera administrée entre 12 et 15 mois).

- *En situation de cas groupés (confirmés par la DDASS)*

En présence de trois cas ou plus de rougeole (avec ou sans lien épidémiologique), parmi lesquels un cas au moins a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique (commune, arrondissement, département) sur une période de temps limitée (quelques jours, voire quelques semaines), les recommandations sont les suivantes:

- mise à jour du calendrier vaccinal comme décrit précédemment;
- vaccination postexposition des sujets contacts dans les 72 heures suivant le contage présumé:
 - pour les 6 à 11 mois: comme indiqué précédemment;
 - pour les sujets nés entre 1980 et 1991, l'intérêt d'une deuxième dose, fonction du stade et de la prolongation de l'épidémie (informations obtenues auprès de la DDASS ou de la CIRE) doit être évalué par le médecin traitant. Si deux injections doivent être pratiquées, l'intervalle de 1 mois entre les 2 doses doit être respecté;
 - pour les sujets nés entre 1965 et 1979 non vaccinés et sans antécédent de rougeole: une dose de vaccin trivalent.

b Administration d'immunoglobulines polyvalentes

Il faut rappeler que la vaccination antirougeoleuse ne doit pas être faite pendant la grossesse. Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes peuvent être indiquées en post-exposition avec un cas confirmé. Elles peuvent être efficaces si elles sont administrées au cours des 6 jours qui suivent le contage. Leur administration se fait par voie intraveineuse et nécessite une courte hospitalisation.

Les indications recommandées par le CSHPF sont:

- la femme enceinte non vaccinée et sans antécédent de rougeole;
- le sujet immunodéprimé;
- les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole;
- les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition.

Après avoir reçu des Ig pour une exposition à la rougeole, une vaccination

avec le vaccin trivalent est recommandée aux âges prévus par le calendrier vaccinal. Un délai d'au moins 3 mois après l'administration des Ig sera respecté.

Retour au début

Bibliographie

[13.1] Heinonen OP, Paunio M, Peltola H. Total elimination of measles in Finland. *Ann Med* 1998; 30: 131-3. Cité ici

[13.2] Dales LG, Kizer KW, Rutherford GW, Pertowski CA, Waterman SH, Woodford G. Measles epidemic from failure to immunize. *West J Med* 1993; 159: 455-64. Cité ici

[13.3] Miller CL. Severity of notified measles. *Br Med J* 1978; 1 (6122): 1253. Cité ici

[13.4] Helfand RF, Kebede S, Alexander JP Jr, Alemu W, Heath JL, Gary HE Jr et al. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *J Infect Dis* 1996; 173: 1470-4. Cité ici

[13.5] Riddell MA, Leydon JA, Catton MG, Kelly HA. Detection of measles virus-specific immunoglobulin M in dried venous blood samples by using a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002; 4: 5-9. Cité ici

[13.6] Van Binnensijk RS, Vanden HS, Kohl RH, Woonink F, Berbers A et al. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in the Netherlands. *J Infect Dis* 2003; 188: 898-903. Cité ici

[13.7] Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
. Cité ici

[13.8] Orenstein WA, Markowitz L, Atkinson WL, Hinman AR. Worldwide measles prevention. *Isr Med Sc* 1994; 30: 469-81. Cité ici

[13.9] Committee on Infectious Diseases. Measles: reassessment of the current immunization policy. *Pediatrics* 1989; 84: 1110-3. Cité ici

[13.10] De Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ et al. The seroepidemiology of measles in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 249-59. Cité ici

[13.11] Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE, Hutching SS. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 841-6. Cité ici

[13.12] Levy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guerin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Epidemiol Hebd* 1997; 29: 133-5. Cité

ici

[13.13] Labeyrie C, Niel C. La santé des enfants scolarisés en CM2 à travers les enquêtes de santé scolaires en 2001-2002. Études et résultats. DREES, juin 2004, n° 313. Cité ici

[13.14] Strebel PR, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein Wa, Offit PA, eds. Vaccines. 4th ed. Elsevier, 2004: 389-440. Cité ici

[13.15] Gans H, Yasukawa L, Rinki M et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. J Infect Dis 2001; 184: 817-26. Cité ici

[13.16] Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. Pediatr Infect Dis J 1995; 15: 62-6. Cité ici

[13.17] Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-age children. Pediatrics 1996; 97: 613-8. Cité ici

[13.18] Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein W, Lett SM, Pugliese TJ, Farrel T. Persistence of measles antibody after revaccination. J Infect Dis 1992; 166: 205-8. Cité ici

[13.19] James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. N Engl J Med 1995; 332: 1262-6. Cité ici

[13.20] Bidat E, Rance F, Gaudelus J. Vaccination chez l'enfant allergique à l'œuf. Arch Pediatr 2003; 10: 251-3. Cité ici

[13.21] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41. Cité ici

[13.22] Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J et al. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet 1999; 353: 2026-9. Cité ici

[13.23] Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mump-rubella vaccination. Pediatrics 2002; 110: 957. Cité ici

[13.24] Rougeole: déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales. Bull Epidemiol Hebd 2005; 41-42: 205-11. Cité ici

[13.25] Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section «Maladies transmissibles») du 27 mai 2005. Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30: 142-7. Cité ici

Chapitre 14 Vaccins Antirubéoleux, Vaccins Triples Contre la Rougeole, la Rubéole et les Oreillons

Nicole Guérin

Points essentiels

La rubéole détient sa gravité non pas des infections aiguës de l'enfance, mais des infections survenant pendant la grossesse, qui entraînent des malformations du fœtus, des avortements.

L'OMS et son bureau régional pour l'Europe ont fixé pour 2010 des objectifs d'interruption de la circulation du virus rubéoleux et de réduction du taux d'incidence des rubéoles congénitales malformatives à moins d'un cas pour 100 000 naissances vivantes.

Le vaccin contre la rubéole est disponible depuis 35 ans, mais son utilisation n'a été recommandée en France pour les enfants des deux sexes que depuis 1983. Une deuxième dose est recommandée depuis 1996 et la vaccination est gratuite pour les moins de 13 ans depuis 1999. Un rattrapage est prévu pour les jeunes filles non vaccinées et aussi pour les jeunes femmes. Mais la couverture vaccinale reste chez les enfants à 24 mois autour de 85%, insuffisante pour diminuer la circulation du virus, et les études sérologiques récentes montrent que plus de 10% des jeunes filles ou femmes de 15 à 25 ans sont séronégatives vis-à-vis de la rubéole.

Tous ces éléments aboutissent à la situation suivante: les infections rubéoleuses pendant la grossesse ont diminué mais persistent encore. Elles surviennent surtout chez les femmes très jeunes, de moins de 20 ans, et aussi de manière scandaleuse, compte tenu des recommandations vaccinales de longue date, chez des multipares dépistées séronégatives, mais jamais vaccinées malgré cette situation.

Les mesures récentes en matière de politique vaccinale visent à pratiquer la vaccination trivalente rougeole-oreillons-rubéole plus précocement (à 12 mois et non plus à partir de 12 mois), de proposer la deuxième dose plus tôt (au cours de la deuxième année de vie), de vérifier et compléter l'état vaccinal (deux doses de vaccin trivalent à au moins 1 mois d'intervalle) de tous les enfants nés après 1992, de s'assurer que les personnes nées entre 1980 et 1991 aient bien reçu une dose de vaccin trivalent. Enfin la vaccination contre la rubéole des jeunes femmes non vaccinées nées avant 1980 doit leur être proposée, en particulier à celles dont on connaît la séronégativité grâce au test effectué obligatoirement en cours de grossesse. Ces mesures devraient permettre d'atteindre en 2010 l'objectif fixé par la France d'éliminer la rubéole congénitale.

La vaccination est proposée sous forme trivalente, rougeole-rubéole-oreillons, chez l'enfant et l'adolescent. Cette utilisation élargie aux adolescents et renforcée devrait permettre en même temps d'éliminer les oreillons.

I La rubéole et sa vaccination

La rubéole détient son nom du latin *rubella*, diminutif de rouge. Initialement

considérée comme une variante de la rougeole ou de la scarlatine, elle a d'abord été appelée la troisième maladie. Elle a ensuite été identifiée comme une maladie à part entière dans la littérature allemande, d'où son nom commun en anglais de *german measles*: rougeole allemande. En 1914, Hance a postulé une étiologie virale après son travail sur les singes. Hiro et Tosaka ont confirmé cette hypothèse virale en transmettant la maladie à des enfants en utilisant des filtrats de lavage nasal de personnes ayant la maladie aiguë.

Après une gigantesque épidémie d'infection rubéoleuse en 1940, un ophtalmologiste australien, Norman Gregg, a rapporté en 1941, 8 cas de cataractes congénitales survenues chez des enfants nés de mères infectées par la rubéole au début de leur grossesse. Ce fut la première reconnaissance du syndrome de rubéole congénitale malformative.

La rubéole reste en 2005 un problème en France et dans de nombreux pays. Un vaccin efficace est pourtant disponible depuis 35 ans, et certains pays ou régions du monde sont parvenus à éliminer l'importante complication qu'est la rubéole congénitale.

A Rappel clinique

La rubéole acquise est une éruption fébrile virale commune de l'enfance, sans expression clinique dans un cas sur deux, et en règle générale bénigne. La période d'incubation est de 14 jours en moyenne, variant de 12 à 23 jours. L'éruption est habituellement la première manifestation chez l'enfant; chez l'adolescent et l'adulte, elle peut être précédée d'une fébricule, de malaise, d'adénopathies et de signes respiratoires supérieurs. L'éruption est maculopapuleuse et survient 14 à 17 jours après la contamination. Les complications sont rares (atteinte articulaire, thrombopénie, atteinte neurologique) et la mortalité quasi nulle.

Toute la gravité de la rubéole tient à la possibilité d'une contamination fœtale par le virus chez une femme non immune, infectée durant la grossesse. Le passage transplacentaire du virus est responsable de la rubéole congénitale, ensemble malformatif décrit en 1941 par Gregg. En cas de primo-infection rubéoleuse de la mère, le risque de transmission fœtale est d'environ 90% avant 11 semaines d'aménorrhée (SA) et décroît pour atteindre 25% entre la 23^e et la 26^e SA. Le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 à 100%) avant les 11 premières SA et varie entre la 12^e et la 18^e SA de 15 à 80%. Passé ce délai, il est quasi nul.

Le virus de la rubéole atteint de nombreux organes pendant l'embryogenèse, à l'origine de graves malformations isolées ou souvent diversement associées. Les appareils les plus souvent concernés sont le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, chorioretinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardiovasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication interventriculaire). Un retard de croissance intra-utérin s'observe également, en particulier dans la fœtopathie (infection au cours du 2^e ou du 3^e trimestre) et peut s'accompagner dans ce contexte d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, de bandes claires métaphysaires,

et éventuellement d'une encéphalite ou d'une pneumonie.

La rubéole congénitale évolutive correspond à l'infection virale chronique généralisée. Le virus est présent dans les viscères et dans le pharynx, ce qui rend le nouveau-né très contagieux pendant environ 6 mois. Elle est généralement associée à des malformations pluriviscérales qui peuvent régresser ou laisser des séquelles. Les décès surviennent environ 1 fois sur 5 et le pronostic à long terme est réservé, surtout en ce qui concerne l'avenir psychomoteur.

La gravité de la rubéole congénitale ainsi que les handicaps qu'elle engendre justifient la vaccination généralisée contre la rubéole [14.1 , 14.2].

B Diagnostic biologique

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Rubivirus*. Le diagnostic clinique ne peut être confirmé que grâce à l'aide du laboratoire [14.3].

La recherche du virus de la rubéole n'est réalisée que dans les laboratoires de virologie de haute technologie, et est limitée au diagnostic anténatal. Elle est effectuée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples [14.4] ou multiplex [14.5 , 14.6]. Le virus peut être isolé entre une semaine avant et deux semaines après le début de l'éruption et l'identification de son génotype permet d'en préciser la distribution géographique [14.7].

Le diagnostic sérologique, en présence d'une éruption ou après un contact, repose soit sur la présence d'IgM antiviral de la rubéole associées ou non à des IgG, soit sur une séroconversion ou une ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux. La recherche des anticorps antiviral de la rubéole fait appel au titrage des anticorps totaux par inhibition de l'hémagglutination, méthode ELISA indirecte, ou immunocapture permettant de différencier les anticorps IgG et IgM.

Une détermination de l'avidité des anticorps IgG et une recherche d'IgA peuvent être pratiquées dans les laboratoires spécialisés afin de différencier les primo-infections des réinfections [14.8].

Le diagnostic biologique de la rubéole ne pose guère de problèmes sur le plan technique. Néanmoins, des difficultés peuvent survenir dans l'interprétation des résultats. La connaissance des résultats d'examen sérologiques antérieurs aide à l'interprétation et peut permettre d'éviter la pratique d'examen inutiles.

C Rappel épidémiologique

La rubéole se transmet surtout par voie aérienne respiratoire: la transmission exige un contact répété et/ou prolongé. L'incubation dure de 14 à 21 jours et l'éruption apparaît chez la plupart des malades 14 à 17 jours après le contact. La contagiosité commence 7 jours avant l'éruption, se prolonge 14 jours après le début de l'éruption et elle est maximale 5 jours avant et 6 jours après l'éruption. Il est donc très difficile, voire impossible d'éviter la contamination d'une femme enceinte même si la maladie d'un sujet contact est diagnostiquée dès le premier jour de l'éruption. Cela justifie la vaccination pour empêcher la

contamination de la femme enceinte mais également pour éliminer la circulation du virus chez les enfants. En effet, la vaccination contre la rubéole a d'abord été instaurée dans les années 1970, dans la plupart des pays industrialisés, de manière sélective chez les filles prépubères, afin de prévenir la survenue des infections chez les femmes enceintes. La surveillance épidémiologique ainsi que les résultats des travaux de modélisation mathématique ont montré l'impossibilité d'éliminer la rubéole congénitale grâce cette seule approche [14.9]. La persistance d'infections durant la grossesse était due à la persistance de la transmission virale chez les enfants et dans la population masculine, couplée à une proportion résiduelle même très faible de femmes enceintes non immunes, du fait des échecs vaccinaux et de l'impossibilité d'atteindre une couverture de 100% des jeunes filles. C'est pourquoi tous les pays ayant intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination contre la rubéole ont adopté, à la fin des années 1980, en plus ou à la place de la stratégie de vaccination sélective des filles, une stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes. Cependant, ces mêmes modèles mathématiques ont montré le danger d'une couverture vaccinale insuffisante chez le nourrisson qui, en réduisant la circulation virale sans l'interrompre, aurait comme effet d'élever l'âge moyen des cas résiduels et par là même d'augmenter le risque que ces cas surviennent chez des femmes en âge de procréer.

Les infections rubéoleuses contractées en cours de grossesse et les cas de rubéole malformative congénitale sont recensés depuis 1976, en France, par le réseau Renarub, géré par l'Institut de veille sanitaire. Les informations proviennent des laboratoires d'analyses de biologie médicale qui effectuent la recherche des IgM spécifiques de la rubéole. Depuis mars 1978, un examen sérologique visant à préciser l'état de protection de la femme enceinte vis-à-vis de la rubéole est obligatoire, le diagnostic d'infection récente pouvant mener à l'interruption de la grossesse. Un bilan est publié chaque année depuis 1976 (fig. 14.1).

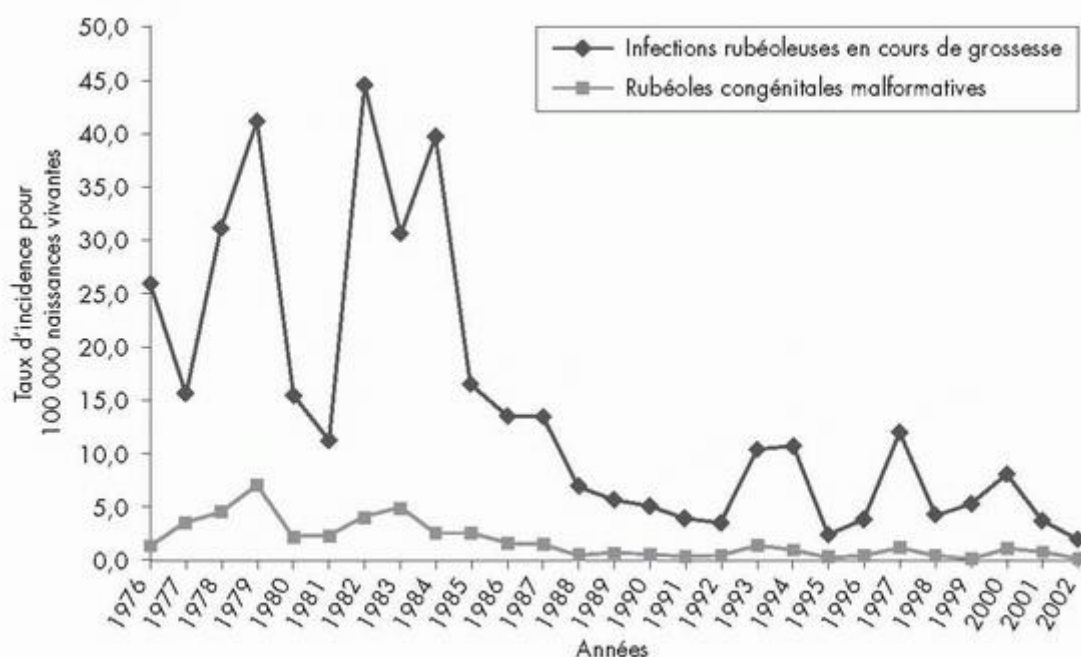


Figure 14.1 Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales mal formatives (France métropolitaine, années 1976-2002, Réseau Rénarub)

L'impact de la vaccination sur l'incidence des infections rubéoleuses n'a été montré qu'après l'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1983. Entre 1984 et 1992, les taux d'incidence des infections rubéoleuses pendant la grossesse ont fortement diminué, passant de 39,6 cas à 3,5 cas pour 100 000 naissances vivantes. En 1993-1994, 1997 et 2000, des pics d'incidence ont été mis en évidence par le réseau, avec des taux respectifs de 10,1, 12,0 et 7,2 pour 100 000 naissances vivantes. Le nombre d'infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine a été de 39 en 2001, 21 en 2002 et 15 en 2003. Ces taux sont particulièrement élevés chez les femmes enceintes de moins de 20 ans, 50,1 pour 100 000 naissances vivantes en 2001, 13,1 en 2002 et 20,3 en 2003, témoins d'une persistance de la circulation de virus chez l'adulte jeune.

Le nombre de nouveau-nés atteints de rubéole congénitale malformative a été de 6 en 2001, 1 en 2002, et 2 en 2003, et le nombre d'interruptions médicales de grossesse et d'avortements spontanés a été pendant les mêmes années de 8, 11 et 4 [14.10].

Une enquête nationale de séroprévalence menée en 1998 a montré que plus de 10% des adolescentes âgées en 2005 de 15 à 24 ans étaient séronégatives vis-à-vis de la rubéole [14.11].

D Vaccins

1 Présentation

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils sont apparus sur le marché en 1969.

En France, seule la souche Wistar RA 27/3, atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines, est utilisée depuis 1970. Il existe des présentations du vaccin isolées ou associées: le vaccin rubéole monovalent est commercialisé sous le nom de Rudivax®. Les vaccins associés contre la rubéole, la rougeole et les oreillons sont ROR Vax® et Priorix®. Ils se présentent sous forme d'une poudre. Ils doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C et ne pas être congelés. Ils sont reconstitués avec 0,5 mL d'eau pour préparation injectable et doivent être administrés immédiatement après leur reconstitution, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

2 Efficacité

Le taux de séroconversion après vaccination contre la rubéole est proche de 100%. La séroconversion survient 2 à 4 semaines après la vaccination. Le pouvoir protecteur réel pour des sujets vaccinés plusieurs années auparavant est très élevé, généralement estimé autour de 95%. L'investigation d'une épidémie de rubéole survenue en Ardèche en 1997 a conclu à une efficacité de 95% chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à 10 ans auparavant.

Cette longue durée d'immunité est par ailleurs attestée par les études sérologiques, qui montrent la persistance des anticorps à un taux protecteur pendant au moins 10 à 20 ans, en particulier pour la souche RA 27/3. Les réinfections sont cependant possibles chez les sujets vaccinés. Elles sont rares et consistent essentiellement en une réascension du titre des anticorps. Les virémies à l'occasion des réinfections sont tout à fait exceptionnelles.

Il faut noter que la réponse immunologique à la vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition.

E Recommandations

L'élimination de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale est un objectif aux États-Unis et l'absence de transmission endémique est démontrée par un nombre de cas de rubéole inférieur à 25 chaque année depuis 2001, un taux de couverture vaccinale de plus de 95% chez les enfants d'âge scolaire, une immunité de 91% dans la population, une surveillance capable de dépister d'éventuels foyers épidémiques et des profils génotypiques de virus prouvant que ceux-ci proviennent d'autres parties du monde [14.12]. Certains pays ont choisi d'effectuer des campagnes de vaccination contre la rubéole ciblées vers les adultes [14.13].

L'objectif du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale malformative de l'OMS/EURO consiste en la réduction de l'incidence de la rubéole congénitale en Europe à moins d'un cas pour 100 000 naissances vivantes à l'échéance de 2010 [14.14] et des progrès importants ont été réalisés [14.15 , 14.16], même si les objectifs sont controversés [14.17]. La France, qui a déjà atteint ce taux, s'est fixé un objectif plus ambitieux: éliminer les rubéoles congénitales malformatives, réduire l'incidence des infections rubéoleuses maternelles chez les femmes vivant en France à moins d'un cas pour 100 000 naissances vivantes, atteindre dans tous les départements un niveau de couverture vaccinale à 24 mois d'au moins 95% pour la première dose et d'au moins 80% pour la deuxième, et à l'âge de 6 ans de 90% pour la deuxième dose [14.18].

Pour atteindre cet objectif, deux doses de vaccin contre la rubéole sont recommandées en France aux enfants des deux sexes, en association avec les vaccins contre la rougeole et contre les oreillons, selon le protocole suivant, précisé dans le calendrier vaccinal de juin 2005 [14.19]:

- la première vaccination est recommandée à l'âge de 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois (respecter un intervalle d'au moins 1 mois entre deux injections);
- les enfants peuvent être vaccinés avec un vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois (recommandé en cas d'entrée en collectivité), dans ce cas la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit [14.20]. Si le vaccin monovalent contre la rougeole a été utilisé avant 12 mois, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace contre les trois maladies;
- deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de

- plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (âgés de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié;
- une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique;
 - chez les femmes nées avant 1980 (de plus de 25 ans en 2005) non vaccinées, la vaccination contre la rubéole est recommandée, par exemple lors d'une consultation de contraception ou pré-nuptiale; la sérologie préalable et postvaccinale n'est pas utile. Cependant, si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique;
 - chez les femmes enceintes, si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou, à défaut, au plus tôt après la sortie. L'absence de mise en œuvre de manière satisfaisante de cette mesure est responsable d'une proportion importante des rubéoles congénitales malformatives. Pour les années 1997 à 2000, sur 49 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure, 32 avaient de manière certaine des antécédents obstétricaux en France. Elles étaient 27 à n'avoir jamais été vaccinées au préalable et 5 à n'avoir pas de statut vaccinal connu. Si elles avaient été vaccinées lors d'une grossesse antérieure, 5 rubéoles congénitales malformatives et 9 interruptions thérapeutiques de grossesse auraient pu être évitées [14.21 , 14.22].

Les taux de couverture vaccinale contre la rubéole sont identiques à ceux de la rougeole chez les enfants et globalement insuffisants [14.23]: en 2003, ils sont de 86,4% à 24 mois selon les certificats de santé du 24^e mois, et de 92% à 4 ans selon les services de PMI, avec de fortes disparités par département et des couvertures plus élevées dans le nord que dans le sud du pays. D'après une enquête spéciale, la couverture était de 95% chez les enfants scolarisés en CM2 en 2001-2002. Les données de prescriptions du vaccin triple par le secteur libéral sont en faveur d'une couverture vaccinale pour la deuxième dose dépassant 50%.

Plus généralement, comme pour la rougeole, le niveau actuel de contrôle de la rubéole n'est pas satisfaisant: le niveau intermédiaire de couverture vaccinale obtenu a augmenté l'âge moyen de survenue des cas résiduels, faisant courir un risque important aux jeunes femmes non immunisées de contracter l'infection durant la grossesse. Il est urgent d'augmenter la couverture vaccinale des enfants des deux sexes et d'améliorer le rattrapage vaccinal pour les jeunes filles et les femmes en âge de procréer non vaccinées.

F Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi

Les données mondiales sur plus de 44 millions de doses vendues durant 12 années (janvier 1992-décembre 2003) font état de 528 effets indésirables (0,5 cas pour 100 000 doses), dont 113 graves (0,1 cas pour 100 000 doses). Parmi les réactions postvaccinales attendues dans les 15 jours suivant la vaccination, on note: lymphadénopathie (21,2% des effets indésirables), rash ou prurit (18,9%), fièvre (8,6%) et asthénie (3%). Des atteintes articulaires, arthrite ou arthralgies, sont également relevées. Quatre cas de purpura thrombocytopéniques, et deux cas graves d'anaphylaxie ont été signalés.

Ce vaccin est contre-indiqué en cas de:

- hypersensibilité à l'un des composants de ce vaccin;
- réactions d'hypersensibilité lors d'une injection précédente de vaccin;
- déficits immunitaires congénitaux ou acquis, excepté l'infection à VIH sur la base d'une évaluation du taux de CD4 et des facteurs d'environnement de l'individu. Dans tous les cas, l'avis d'une équipe spécialisée doit être requis.

Il est généralement déconseillé en association avec les cytotoxiques.

Les antécédents d'allergie vraie aux protéines de l'œuf doivent faire l'objet d'une précaution d'emploi.

Ce vaccin n'est pas recommandé au cours de la grossesse. Une contraception est indiquée en France 1 mois avant et 2 mois après l'administration du vaccin. Ce délai est limité à 1 mois aux États-Unis. Cependant, la vaccination d'une femme enceinte peut se produire accidentellement. Le passage transplacentaire du virus vaccinal est survenu 4 fois sur 708 grossesses après vaccination avec la souche RA 27/3. Aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été mis en évidence sur plus de 1 000 grossesses au cours desquelles le vaccin rubéoleux avait été administré [14.1 , 14.24]. Cela ne dispense pas des précautions recommandées cidessus; en revanche, en cas de vaccination accidentelle d'une femme enceinte, ou immédiatement avant la grossesse, l'interruption de grossesse n'est pas justifiée. Cependant Bar-Oz *et al.* ont constaté une demande plus importante d'interruptions de grossesse chez les femmes exposées au vaccin [14.25].

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines, une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée d'au moins 3 mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps acquis de façon passive.

Le vaccin contre la rubéole n'est pas transmis du sujet vacciné à un sujet non immun. Il n'y a donc pas de risque de transmission entre un vacciné récent et une femme enceinte.

II Vaccination triple contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

L'association, sous forme de vaccin combiné, des vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons permet de simplifier le geste vaccinal et d'étendre la protection conférée simultanément contre trois maladies fréquentes chez

l'enfant. Cela est d'autant plus important que ces trois maladies font l'objet d'objectifs d'élimination au niveau européen.

L'épidémiologie de la rougeole a été traitée dans un chapitre précédent et celle de la rubéole au début du présent chapitre.

A Oreillons

Ils sont dus à un paramyxovirus dont le réservoir est strictement humain. La maladie est en règle bénigne, mais certaines complications peuvent nécessiter une hospitalisation. Après une incubation de 14 à 21 jours, l'expression clinique la plus fréquente est une parotidite uni- ou bilatérale, en règle fébrile. L'infection est inapparente dans environ 30% des cas. Le sujet infecté, même non symptomatique, est contagieux 3 à 6 jours avant et 6 à 9 jours après l'atteinte parotidienne. En France, la maladie survient chez l'adulte dans plus de 10% des cas. Elle est alors plus prolongée et plus souvent compliquée. La méningite ourlienne est la plus fréquente des complications, survenant dans environ 5% des cas. Les encéphalites ourliennes sont rares et en règle de bon pronostic. La surdité vraie est rare mais grave (cophose), les surdités transitoires s'observent dans 4% des cas. Les complications glandulaires sont la pancréatite aiguë, l'atteinte ovarienne et, surtout, l'orchite, qui ne se voit qu'après la puberté et qui peut aboutir à une atrophie unilatérale dans 6% des cas.

L'existence de fréquentes complications neurologiques, même si elles sont exceptionnellement graves, et la combinaison du vaccin avec les vaccins rougeoleux et rubéoleux justifient la vaccination systématique mise en œuvre dans l'ensemble des pays industrialisés. Les études économiques ont de plus confirmé, en France comme ailleurs, le très bon ratio coût-efficacité de l'intégration de la valence oreillons au sein du vaccin triple.

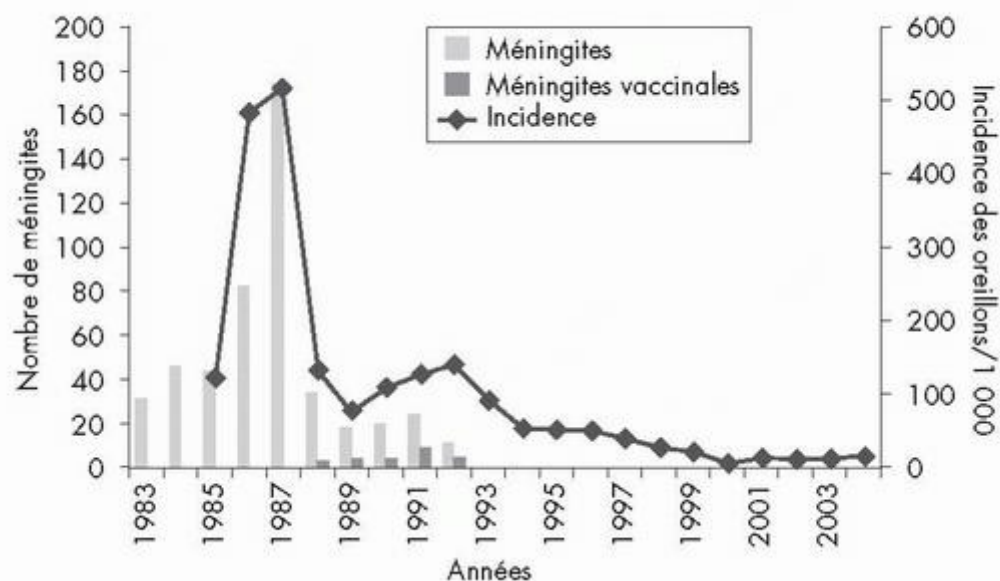


Figure 14.2 Incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France de 1983 à 2004 (source: Réseau Sentinelles: <http://rhone.b3e.jussieu.fr/senti/> et LNS: BEH 1992: n° 40)

La transmission du virus ourlien est interhumaine par voie aérienne et le réservoir est strictement humain. Les épidémies sévissent surtout dans les collectivités (écoles, casernes). La contagiosité est importante et l'isolement inefficace [14.26 , 14.27].

Avant l'introduction du vaccin en France, on évaluait à plusieurs centaines de milliers le nombre de cas annuels. La surveillance des oreillons en France est assurée par le réseau Sentinelles depuis 1985 et les complications neuroméningées ont été suivies par le réseau EPIVIR de 1983 à 1992. La *figure 14.2* montre l'évolution de l'incidence des oreillons et des méningites ourliennes. Elle objective l'impact de la vaccination sur ces deux paramètres épidémiologiques. Le taux d'incidence (19 cas pour 100 000 en 2004) reste cependant bien supérieur à l'objectif proposé par l'OMS de 1 cas pour 100 000 [14.28].

Une enquête séro-épidémiologique effectuée en Europe occidentale a mis en évidence une grande proportion de séronégatifs parmi les grands enfants et les adolescents [14.29], qui fait redouter la survenue d'épidémies dans les établissements d'enseignement secondaire.

B Caractéristiques des vaccins trivalents

Deux vaccins trivalents sont disponibles:

- le vaccin ROR Vax® est composé des 3 souches suivantes, dont le titre est exprimé en DICT 50 (dose infectieuse 50% en culture de tissu sensible):
 - rougeole: souche Edmonston 749 D, 1 000 DICT 50 par dose;
 - rubéole: souche Wistar RA 27/3, 1 000 DICT 50 par dose;
 - oreillons: souche Jeryl Lynn, 5 000 DICT 50 par dose;
- le vaccin Priorix® est composé des 3 souches suivantes:
 - rougeole: souche Schwarz, 1 000 DICT 50 par dose;
 - rubéole: souche Wistar RA 27/3, 1 000 DICT 50 par dose;
 - oreillons: souche RIT 4385, dérivée de Jeryl Lynn, 20 000 DICT 50 par dose.

Ces vaccins permettent de disposer de souches de vaccin contre les oreillons mieux tolérées que la souche Urabe, qui était utilisée avant 1994 et était responsable de réactions méningées.

Le vaccin doit être conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé. Il se présente sous forme de lyophilisat. La suspension vaccinale est reconstituée en injectant le solvant dans le flacon de poudre. L'injection se fait par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

C Efficacité

L'impact épidémiologique de la vaccination rougeole-rubéole-oreillons est attesté par l'expérience de pays comme la Suède, et surtout la Finlande, où une stratégie de vaccination triple avec deux doses a été introduite en 1982. Grâce à des couvertures de plus de 95% obtenues très rapidement, les trois maladies y sont maintenant virtuellement éliminées. Dans ces deux pays, les taux

d'incidence des trois maladies sont maintenant inférieurs à 0,5 pour 100 000 habitants [14.30].

Aux États-Unis, depuis l'introduction de la vaccination en 1967, l'incidence des oreillons s'est effondrée de 130 à 2,3 cas pour 100 000 habitants en 1982. Cependant, dans ce même pays, de petites épidémies ont été rapportées en 1986 chez des sujets de 20 à 30 ans non vaccinés et n'ayant jamais été en contact auparavant avec des cas d'oreillons. L'introduction d'une deuxième dose a permis de réduire l'incidence à moins de 1 cas pour 100 000 depuis 1995 [14.12].

L'efficacité clinique mesurée à l'occasion des investigations d'épidémies d'oreillons s'est avérée, à plusieurs reprises [14.31], inférieure à l'excellente efficacité sérologique mesurée à l'occasion des essais cliniques, dans les suites immédiates de la vaccination. Cette différence pourrait refléter une durée de protection limitée, en tout état de cause moindre que celle estimée pour les vaccins contre la rougeole et la rubéole. Ce fait renforce la nécessité d'une seconde dose de vaccin contre les oreillons.

La réponse immunologique après vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition.

D Recommandations

La problématique des oreillons en France est identique à celle de la rougeole: une vaccination efficace nécessite l'administration de deux doses et l'effet conjugué d'une couverture vaccinale insuffisante et d'une exposition plus faible dans l'enfance (du fait de la moindre circulation du virus) expose à la survenue de cas chez l'adolescent et l'adulte jeune. Or, dans cette population, le risque de survenue de complications de type orchite ou ovarite et leurs éventuelles conséquences sur la fertilité est plus fréquent. Des cas groupés au sein d'adultes jeunes ont récemment été rapportés dans une université en Grande-Bretagne [14.32].

Bien que l'objectif d'éliminer les oreillons ne soit pas d'actualité en France, le calendrier vaccinal 2005 permettra également une élimination de la circulation du virus des oreillons.

Deux doses de vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont recommandées en France, aux enfants des deux sexes, en association trivalente.

Depuis juin 2005 [14.19], la première vaccination est recommandée à l'âge de 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois (respecter un intervalle d'au moins 1 mois entre deux injections).

Les enfants peuvent être vaccinés avec un vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois (recommandé en cas d'entrée en collectivité), dans ce cas la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole a été utilisé avant 12 mois, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace contre les trois maladies.

Deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (âgés de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié.

Une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

E Effets indésirables

Le vaccin combiné trivalent présente, pour chacun des possibles effets indésirables, un profil de tolérance identique à celui observé lors de l'administration isolée des vaccins. Les réactions les plus fréquemment observées sont des réactions locales (érythème, douleur, œdème), plus rarement des réactions générales: hyperthermie, réactions cutanées, troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée), parotidites, adénopathies, thrombopénie, purpura thrombopénique, purpura, réactions allergiques, manifestations articulaires, convulsions fébriles et très rarement des orchites ou orchio-épididymites. La surveillance des effets secondaires menée en Finlande entre 1982 et 1993, où l'un des deux vaccins triples a été utilisé, a permis d'estimer la fréquence des convulsions fébriles attribuables à la vaccination à 7 pour 100 000 enfants vaccinés. L'incidence des purpuras thrombopéniques aigus a été estimée à 3,3 pour 100 000 enfants vaccinés.

La surveillance des effets secondaires aux États-Unis évalue ainsi leur fréquence:

- réactions fébriles $> 39,4^{\circ}\text{C}$ = 5%;
- réactions cutanées (rash) = 5%;
- anaphylaxie < 1 cas par million de doses [14.33];
- thrombocytopénie = 1 pour 100 000.

L'incidence des purpuras thrombopéniques aigus postvaccinaux a également été estimée en Angleterre (1 pour 30 000 vaccinés), au Canada et en France (1 pour 100 000 vaccinés). Ils surviennent en moyenne 17 jours après la vaccination et guérissent sans séquelle. Leur mécanisme est probablement immunologique.

Les réactions vaccinales après vaccination ourlienne sont dominées par les parotidites fugaces, indolores, unilatérales, survenant entre 10 et 20 jours après la vaccination (en moyenne 17 jours après). Des réactions fébriles très modérées ou des érythèmes locaux sont possibles mais rares.

Les méningites postvaccinales demeurent la complication la plus surveillée; elles ont une fréquence très faible: 1 pour 1 000 000 de vaccinations avec la souche Jeryl Lynn, mais plus élevée avec la souche Urabe. La surveillance *postmarketing* canadienne rapporte avec cette dernière souche 1 cas sur 62 000 vaccinations, mais des données britanniques ont fait état d'une incidence plus forte en 1992, comprise entre 1/11 000 et 1/20 000 vaccinations. Ces observations ont entraîné, dans ce pays, la suspension de l'utilisation de la souche Urabe au profit de la souche Jeryl Lynn. Les réactions méningées surviennent entre le 15^e et le 21^e jour, sont rapidement réversibles en 5 jours et

n'ont été suivies d'aucune séquelle dans les pays qui ont largement surveillé ces réactions (France, Canada, Japon, Royaume-Uni). En France, l'augmentation des réactions méningées liées au vaccin Urabe, parallèlement à l'ascension de la couverture vaccinale, a conduit à substituer en 1994 la souche Jeryl Lynn à la souche Urabe dans le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole commercialisé à l'époque en France.

En 1998, au Royaume Uni, Wakefield *et al.* suggéraient l'hypothèse selon laquelle l'administration du vaccin trivalent contre la rougeole, la rubéole et les oreillons chez les jeunes enfants pourraient favoriser le développement de troubles autistiques [14.34]. Depuis cette publication, plus de quinze études menées dans plusieurs pays n'ont pas mis en évidence de lien entre cette vaccination et l'apparition d'autisme. La publication a été retirée. Reste cependant la rumeur et ses effets dévastateurs.

Retour au début

Conclusion

La rubéole continue d'infecter quelques femmes enceintes chaque année, contribuant à provoquer un certain nombre d'avortements et de handicaps chez l'enfant. Le vaccin contre la rubéole est disponible depuis 35 ans, mais son utilisation n'a été recommandée en France pour les enfants des deux sexes que depuis 1983. Une deuxième dose est recommandée depuis 1996 et la vaccination est gratuite pour les moins de 13 ans depuis 1999. Un rattrapage est prévu pour les jeunes filles non vaccinées ainsi que pour les jeunes femmes. Mais la couverture vaccinale reste chez les enfants à 24 mois autour de 85%, insuffisante pour diminuer la circulation du virus, et les études sérologiques récentes montrent que plus de 10% des jeunes filles ou femmes de 15 à 25 ans sont séronégatives vis-à-vis de la rubéole.

En conséquence, les infections rubéoleuses pendant la grossesse ont diminué mais persistent encore. Elles surviennent surtout chez les femmes très jeunes, de moins de 20 ans, et aussi de manière scandaleuse, compte tenu des recommandations vaccinales de longue date, chez des multipares dépistées séronégatives, mais jamais vaccinées malgré cette situation.

Les mesures récentes en matière de politique vaccinale visent à pratiquer la vaccination trivalente rougeole-oreillons-rubéole plus précocement (à 12 mois et non plus à partir de 12 mois), de proposer la deuxième dose plus tôt (au cours de la deuxième année de vie), de vérifier et compléter l'état vaccinal (deux doses de vaccin trivalent à au moins 1 mois d'intervalle) de tous les enfants nés après 1991, de s'assurer que les personnes nées entre 1980 et 1991 aient bien reçu une dose de vaccin trivalent. Enfin la vaccination contre la rubéole des jeunes femmes non vaccinées nées avant 1980 doit leur être proposée, en particulier à celles dont on connaît la séronégativité grâce au test effectué obligatoirement en cours de grossesse. Ces mesures devraient permettre d'atteindre en 2010 l'objectif fixé par la France d'éliminer la rubéole congénitale.

La vaccination étant proposée sous forme trivalente rougeole-rubéole-oreillons chez l'enfant et l'adolescent, son utilisation élargie aux adolescents et renforcée

devrait permettre en même temps d'éliminer les oreillons.

Retour au début

Bibliographie

[14.1] Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2004: 707-43. Cité ici

[14.2] Rubella. In: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. CDC The Pink Book, 9th edition, January 2006: 155-70. Cité ici

[14.3] Grangeot-Keros L, Audibert F. Infections virales et toxoplasmoses maternofoetales. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001: 59-71. Cité ici

[14.4] Chantler JK. Detection of rubella virus infection by polymerase chain reaction. In: Becker Yad G, ed. PCR protocols for diagnosis of human and animal virus diseases. Berlin: Springer-Verlag, 1997: 335-46. Cité ici

[14.5] Del Mar Mosquera M, De Ory F, Moreno M, Echevarria JE. Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR. J Clin Microbiol 2002; 40: 111-6. Cité ici

[14.6] Mace M, Cointe D, Six C, Levy-Bruhl D, Parent du Chatelet I, Ingrand D et al. Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. J Clin Microbiol 2004; 42: 4818-20. Cité ici

[14.7] Zheng DP, Frey TK, Icenogle J, Katow S, Abernathy ES, Song KJ et al. Global distribution of rubella virus genotypes. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1523-30. Cité ici

[14.8] Gutierrez J, Rodriguez J, De Ory F, Piedrola G, Maroto MC. Reliability of lowavidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. J Clin Lab Anal 1999; 13: 1-4. Cité ici

[14.9] Levy-Bruhl D. The risks of a mismanaged immunization program: the example of vaccination against rubella. Rev Epidemiol Sante Publique 2000; 48: 309-10. Cité ici

[14.10] Parent du Chatelet I, Bouraoui L, Six C, Lévy-Bruhl D. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002: les données du réseau Rénarub. Bull Epidemiol Hebd 2004; 1: 2-3. Cité ici

[14.11] Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn Van Spaendonck M et al. The sero-epidemiology of rubella in Western Europe. Epidemiol Infect 2000; 125: 347-57. Cité ici

[14.12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in

Public Health: elimination of rubella and congenital rubella syndrome - United States, 1969-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 279-82. Cité ici

[14.13] Castillo-Solorzano C. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2017-21. Cité ici

[14.14] WHO. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO, 2003. <http://www.who.dk/documents/e81567>. Cité ici

[14.15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of measles and prevention of congenital rubella infection - European region, 1990-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 175-8. Cité ici

[14.16] Progrès vers l'élimination de la rougeole et la prévention de la rubéole congénitale dans la région européenne, 1990-2004. *Rel Epidemiol Hebd* 2005; 80: 66-71. Cité ici

[14.17] Letonturier P. Congenital German measles: less than one case per 100 000 births in Europe in 2010? *Presse Med* 2004; 33: 1293. Cité ici

[14.18] Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010. http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf. Cité ici

[14.19] Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section «Maladies transmissibles») du 27 mai 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 29-30: 142-7. http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf. Cité ici

[14.20] Gans H, Yasukawa L, Rinki M, De Hovitz R, Forghani B, Beeler J et al. Immune response to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001; 184: 817-26. Cité ici

[14.21] Levy-Bruhl D, Six C, Parent I. Rubella control in France. *Euro Surveill* 2004; 9: 13-4. Cité ici

[14.22] Six C, Bouraoui L, Levy-Bruhl D et les biologistes du réseau RENARUB. Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2000. In: *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2003: 103-108. <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>. Cité ici

[14.23] Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003; 36: 169-72. Cité ici

[14.24] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*

1998; 47: RR-8. Cité ici

[14.25] Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 2004; 130: 52-4. Cité ici

[14.26] Mumps. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. CDC The Pink Book, 9th edition, January 2006: 145-54. Cité ici

[14.27] Plotkin SA. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2004: 441-69. Cité ici

[14.28] Sentinelles. Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles. Bilan 2004. Oreillons.
http://rhone.b3e.jussieu.fr/senti/docs/bilans/2004/BilanRS_2004_20050314V15.pdf
. Cité ici

[14.29] Nardone A, Pebody RG, Van den Hof S, Levy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC et al. Sero-epidemiology of mumps in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2003; 131 (1): 691-701. Cité ici

[14.30] Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heininen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000; 284 (20): 2643-7. Cité ici

[14.31] Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, Van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 2005; 23 (31): 4070-4. Cité ici

[14.32] Bloom S, Wharton M. Mumps outbreak among young adults in UK. *Br Med J* 2005; 331: E363-4. Cité ici

[14.33] Carapetis JR, Curtis N, Royle J. MMR immunization. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *Br Med J* 2001; 323: 869. Cité ici

[14.34] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351 (9103): 63-71. Cité ici

Chapitre 15 Vaccin Antivaricelleux

Daniel Floret

Points essentiels

Deux vaccins contre la varicelle sont désormais disponibles en France. Ces vaccins vivants atténués sont tous deux dérivés de la souche Oka, utilisée au Japon depuis 1974. Ils peuvent être utilisés chez les sujets sains à partir de 12 mois selon un schéma vaccinal comportant l'administration d'une seule dose jusqu'à 12 ans. Au-delà, 2 doses sont recommandées, espacées de 4 à 8 semaines.

Ces vaccins entraînent une séroconversion dans plus de 95% des cas avec un maintien des anticorps au-delà de 5 ans.

L'efficacité de ces vaccins, telle qu'elle est appréciée dans les essais cliniques, est de l'ordre de 85% pour toutes formes de varicelle, et de près de 100% contre les formes sévères. Administrés en postexposition, dans les 3 jours suivant le contact, ils évitent la maladie dans 95% des cas et les formes sévères dans près de 100% des cas.

Les États-Unis ont mis en place un programme de vaccination universelle contre la varicelle en 1995. Actuellement, avec un taux de couverture vaccinale de l'ordre de 80%, la vaccination a réduit l'incidence de la maladie de l'ordre de 85%, toutes les tranches d'âge étant concernées, principalement la tranche 1-4 ans.

Les problèmes de tolérance sont limités à des réactions locales bénignes et une fièvre modérée. Des éruptions varicelliformes peuvent apparaître autour du point d'injection dans environ 3% des cas, plus rarement de manière généralisée (5 éléments en moyenne).

Des questions restent cependant posées concernant cette vaccination: la durée de protection est inconnue, d'autant que la persistance de la circulation du virus entretient des rappels naturels. Le schéma vaccinal est discuté: un schéma vaccinal à 2 doses semble plus à même d'éviter les varicelles des vaccinés, qui représentent environ 3-4% par an. On craint qu'un taux de couverture vaccinal insuffisant (prévisible en France) ne déplace l'âge de la maladie vers l'adolescent et l'adulte jeune, chez qui la maladie est plus grave. Enfin certains modèles mathématiques prévoient, du fait d'une vaccination généralisée contre la varicelle, une augmentation de l'incidence du zona, ce qui en matière de coût ruinerait les bénéfices liés à la chute de l'incidence de la varicelle.

Tous ces arguments expliquent que la France ait adopté vis-à-vis de cette vaccination des recommandations restrictives, centrées sur les adultes à risque, notamment en post-exposition.

La varicelle est une maladie généralement considérée comme bénigne en France. Surveillée par un réseau sentinelle, elle a affecté 553 000 à 751 000 personnes par an entre 1993 et 2003 [15.1]. Le taux de complications estimé

par ce réseau est de 4%, nettement inférieur à celui obtenu lors d'une étude prospective récente [15.2], qui l'a estimé à 7,8%, dont 9,9% chez les adolescents et les adultes. Sur la période considérée par le réseau sentinelle, le nombre annuel d'hospitalisations a été en moyenne de 3 500, dont 75% chez les sujets de moins de 16 ans, conduisant à 18 décès, dont 69% chez les plus de 15 ans. Chez l'enfant, les complications graves et les décès affectent majoritairement des sujets antérieurement sains [15.3]. Ces éléments et surtout l'expérience américaine, où depuis 1996 a été mis en place un programme de vaccination universelle de la varicelle chez les enfants puis un rattrapage chez les adolescents et adultes réceptifs [15.4 , 15.5], ont relancé l'intérêt de la vaccination contre la varicelle, ce qui ne représente pas une réelle nouveauté, ce vaccin existant depuis 1974. Deux vaccins contre la varicelle ont depuis peu obtenu une AMM en France: Varivax® (laboratoires Sanofi-Pasteur-MSD) et Varilrix® (laboratoires GSK). Ce chapitre a pour objet de décrire ces deux vaccins, de rapporter les données qui ont permis leur enregistrement: immunogénicité, efficacité établie tant au travers d'essais cliniques que sur le terrain, et enfin tolérance. Seront également évoqués les incertitudes persistantes et les arguments ayant justifié la mise en place de recommandations restrictives en France.

I Vaccins contre la varicelle

Ces vaccins sont tous deux des vaccins vivants fabriqués à partir d'une souche atténuée, la souche Oka, préparée au Japon où le vaccin est utilisé depuis 1974.

Varivax® a connu au cours de son développement 7 versions différentes. Il convient notamment de noter que le vaccin utilisé dans l'expérience américaine doit être conservé au congélateur. La version ayant obtenu l'AMM en France peut être conservée pendant 18 mois entre + 2 et + 8 °C.

Le vaccin Varilrix® n'a connu qu'une version.

Il existe peu de différences entre ces deux produits: le nombre de passages sur culture cellulaire, le vaccin de GSK est un peu plus fortement chargé en antigènes (au moins 1 995 unités formatrices de plaque contre 1 350 pour le vaccin de Sanofi-Pasteur-MSD). La durée de conservation au réfrigérateur est de 24 mois pour le premier, contre 18 mois pour le second. Les délais d'utilisation après reconstitution sont respectivement de 90 et 30 minutes. Les deux vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne. Ils peuvent être administrés de manière concomitante avec n'importe quel autre vaccin, notamment le vaccin rougeolerubéole-oreillons, à condition d'utiliser des points d'injection différents.

L'AMM française a repris le schéma vaccinal recommandé aux États-Unis, qui consiste en l'administration de 1 dose de 0,5 mL chez le nourrisson à partir de 1 an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans. À partir de 13 ans, 2 doses sont recommandées, espacées de 4 à 8 semaines.

II Immunogénicité

L'immunogénicité de Varivax® a été établie par la mesure du taux d'anticorps

par une technique particulière de gpElisa: un taux d'anticorps ≥ 5 unités 6 mois après vaccination [15.6] est corrélé à une efficacité de 95,5% à 7 ans. Une seule dose administrée à des nourrissons et des enfants de 12 mois à 12 ans permet d'obtenir après 4 à 6 semaines une séroconversion dans 98,3% des cas [15.7].

Chez les enfants ayant eu une séroconversion, 99,1% restaient séropositifs après 1 an, 99,4% après 2 ans, 98,9% après 3 ans, 99,3% après 4 ans, 99,2% après 5 ans et 100% après 6 ans. L'élévation paradoxale du titre d'anticorps avec le temps est probablement liée à un effet de rappel dû à des contacts avec le virus sauvage dans une situation où le virus continue à circuler [15.8].

L'effet de ce vaccin sur l'immunité cellulaire a par ailleurs été étudié: une réponse lymphocytaire proliférative spécifique est observée chez plus de 95% des sujets vaccinés, élément important pour obtenir une immunité à long terme [15.9].

Varilrix® a été moins étudié: une séroconversion est obtenue après une dose chez plus de 98% des enfants de 12 à 36 mois et chez 97% des enfants de 5 à 7 ans. Les anticorps ont persisté pendant au moins 7 ans chez les enfants vaccinés entre 12 et 15 mois [15.10 , 15.11].

Chez les adultes et les adolescents de plus de 13 ans vaccinés avec Varivax®, le taux de séroconversion est de 75 à 95% après une première dose mais s'élève à 99% après une seconde dose. Les anticorps persistent chez 97% des sujets vaccinés jusqu'à 5 ans après l'administration de 2 doses [15.12].

Avec Varilrix®, chez les adultes, 100% présentent une séroconversion après la seconde dose et 96% restent séropositifs 1 an plus tard [15.13].

III Efficacité clinique

A Essais cliniques

Le suivi pendant 9 ans des enfants immunisés avec une seule dose de Varivax® [15.7 , 15.14] a révélé la survenue d'un taux moyen de 2,5% de varicelles par an contre 14,8% chez des témoins historiques. La majorité des varicelles observées comportaient moins de 50 éléments. Après exposition à l'infection au sein du foyer familial, 8,8 à 16% des enfants, selon le lot de vaccin reçu, ont présenté une varicelle, le plus souvent bénigne, le taux admis d'attaque après exposition intrafamiliale étant estimé à 86,6% [15.15]. D'après ces études, le taux d'efficacité est de 81,3 à 88,5%. Des résultats similaires ont été observés chez les adolescents et les adultes.

Des résultats comparables ont été obtenus avec le vaccin Varilrix®: 1 dose de vaccin administrée à des enfants de 10 à 30 mois suivis pendant 2 ans et demi procure une protection de 88% contre la varicelle (la plupart des cas observés étant bénins) et de 100% contre les formes sévères de la maladie [15.16].

B Efficacité en post-exposition

Une dizaine d'enfants dont le risque de développer la maladie était de 86% ont été vaccinés avec Varivax® dans les 3 jours suivant l'apparition d'une varicelle

chez un autre enfant de la fratrie [15.17]. Seulement 5 ont présenté la varicelle, bénigne dans tous les cas (5 à 83 lésions). Dans un foyer, les enfants vaccinés dans les 3 jours après un contact de varicelle ont été protégés dans 95,2% des cas contre toutes les formes de la maladie et dans 100% des cas contre les formes modérées à sévères [15.18]. Enfin, une étude en double aveugle contre placebo a inclus des enfants soumis à un contact intrafamilial avec une varicelle. L'efficacité était de 100% contre les formes modérées à sévères de la maladie, de 67% contre les formes bénignes si la vaccination avait eu lieu dans les 5 jours après le contage, et de 90% si le vaccin avait été administré dans les 3 jours [15.19].

C Influence sur l'épidémiologie de la maladie

La vaccination contre la varicelle a été introduite aux États-Unis en 1995 après une période de suivi épidémiologique de 1990 à 1994 qui a servi de référence et a permis d'établir que la varicelle représentait 4 millions de cas annuels (90% chez les jeunes enfants), était à l'origine de 11 000 hospitalisations par an (60% chez les jeunes enfants) et en moyenne de 105 décès annuels, 45% concernant les jeunes enfants [15.20]. La varicelle apparaissait ainsi comme la cause la plus fréquente des décès par maladie évitable par une vaccination. Dans la période postvaccinale, une surveillance épidémiologique a été mise en place par le *Center for Diseases Control* (CDC) dans 3 districts américains (Antelope Valley en Californie, Travis County au Texas et Philadelphie Ouest en Pennsylvanie), représentant une population de 1 241 375 personnes [15.20]. Entre 1997 et 2000, parallèlement à l'augmentation de la couverture vaccinale, l'incidence de la varicelle a été divisée par un facteur de 4 à 5 (*tab. 15.1*). Au fil des années, la varicelle a perdu son caractère saisonnier. La réduction d'incidence (*tab. 15.2*) s'échelonne entre 76 et 86%, elle porte sur toutes les tranches d'âge mais bénéficie plus particulièrement à la tranche des 1-4 ans, où elle représente, selon les zones, 83 à 91%.

Tableau 15.1 Évolution parallèle de l'incidence de la varicelle et de la couverture vaccinale entre 1997 et 2000 dans les 3 zones surveillées par le CDC (d'après Seward

	Incidence 1997	Couverture vaccinale 1997 (%)	Incidence 2000	Couverture vaccinale 2000 (%)
Californie	10,3/1 000	40	2,5/1 000	82,1
Texas	4,7/1 000	23	0,6/1 000	73,6
Philadelphie	4,1/1 000	43	0,9/1 000	83,8

Tableau 15.2 Réduction d'incidence de la varicelle selon les tranches d'âge dans les trois zones surveillées par le CDC (d'après Seward

Âge (an)	Régions de surveillance
-----------------	--------------------------------

	Antelope Valley	Travis County	Philadelphie
< 1	69%	81%	68%
1-4	83%	90%	83%
5-9	63%	77%	77%
10-14	65%	75%	80%
15-19	85%	83%	81%
≥20	66%	64%	68%
Total	71%	84%	79%

Globalement, aux États-Unis, entre la période prévaccinale et les 4 premières années de la vaccination, le taux d'hospitalisations pour varicelle a baissé (bien que de manière non significative, de 0,42 à 0,32 cas pour 100 000), avec une durée moyenne d'hospitalisation passant de 5,4 à 3,96 jours, ce qui témoigne probablement d'une sévérité moindre de la varicelle [15.21]. De 105 décès par an en moyenne dans la période vaccinale, la mortalité par varicelle aux États-Unis est tombée à 5 cas en 2001 et 6 en 2002 [15.22].

D Efficacité dans les collectivités d'enfants

Une étude conduite sur 5 années dans les crèches et garderies de Caroline du Nord chez des enfants vaccinés par Varivax® a montré, sur les 19 premiers mois de l'étude, une efficacité globale de 83% et de 100% pour les varicelles comportant plus de 50 lésions [15.23]. Dans les années suivantes, alors que la couverture vaccinale était passée de 10,9 à 66,9%, aucun cas de varicelle n'est survenu, cela suggérant l'instauration d'une immunité de groupe. D'autres études ont confirmé ces résultats, notamment une large étude cas-témoins dans laquelle l'efficacité a été estimée à 85% contre la varicelle en général, et à 97% contre les formes modérées à sévères de la maladie [15.24].

IV Tolérance

Outre les essais cliniques, l'évaluation de la tolérance bénéficie désormais d'un important suivi *postmarketing*. Globalement, ces vaccins sont bien tolérés. Trois points doivent cependant être abordés: les éruptions «varicelliformes», l'éventuelle transmission du virus vaccinal à l'entourage et enfin l'administration du vaccin pendant la grossesse.

A Tolérance globale

Vingt pour cent des enfants de moins de 13 ans ayant reçu Varivax® [15.7] ont présenté, dans les 2 jours suivant l'injection, des effets secondaires, dominés par les problèmes locaux: œdème localisé, douleur au point d'injection, hématome, induration et raideur. Une fièvre est survenue chez 15% d'entre eux. Des signes

locaux ont été observés chez 25% des adolescents et des adultes après la première dose, chez 32% après la seconde, alors que 10% des vaccinés ont présenté de la fièvre après chaque injection.

La tolérance de Varilrix® est comparable: chez les enfants de moins de 13 ans, 11% ont présenté des douleurs localisées, 22% une rougeur et un œdème, et 11% de la fièvre. Les adolescents et les adultes présentaient des effets secondaires locaux dans 12% des cas après la première dose, 16% après la seconde, alors que la fièvre était observée respectivement dans 29 et 20% des cas.

B Éruptions «varicelliformes»

Il s'agit de véritables varicelles vaccinales qui apparaissent entre 5 et 26 jours après la vaccination. Les éruptions peuvent siéger autour du point d'injection ou au contraire être plus diffuses, mais avec un nombre moyen d'éléments de 5.

Après Varivax®, 3% des enfants présentent des éruptions locales. Chez l'adolescent et l'adulte, 3% d'éruptions localisées surviennent après la première dose, 1% après la seconde. Les éruptions «généralisées» surviennent dans 4% des cas chez l'enfant, et dans respectivement 5% et 1% des cas après les premières et secondes doses chez l'adolescent et l'adulte.

Après Varilrix®, 1% des enfants présentent une éruption varicelliforme. Chez les adultes, une éruption apparaît dans respectivement 0,9 et 1,3% des cas après les premières et secondes doses.

C Transmission du virus vaccinal à l'entourage

Ce problème a en fait surtout concerné les vaccins de première génération qui étaient administrés aux sujets leucémiques en rémission. Des éruptions bénignes étaient observées chez 40 à 50% des sujets encore sous chimiothérapie et chez 5 à 10% de ceux qui avaient été vaccinés après la fin de leur traitement. Les sujets ayant présenté une varicelle vaccinale avaient contaminé leur entourage dans 15% des cas [15.25]. Pour l'actuel vaccin, Varivax®, en 6 années, 114 dossiers de transmission secondaire possible du virus vaccinal Oka/Merck à des personnes contact saines non vaccinées ont été retenus (80 varicelles, 16 zonas, 17 exanthèmes, et une douleur zostérienne). Le virus vaccinal Oka/Merck n'a été retrouvé que dans 3 cas.

La transmission est donc possible à partir d'un sujet vacciné qui présente une varicelle vaccinale. Le risque semble cependant corrélé avec l'intensité de la varicelle vaccinale, risque modéré lorsque le vaccin est administré à des sujets sains, contrairement aux expériences antérieures où le vaccin était utilisé chez des immunodéprimés.

D Vaccin et grossesse

L'administration de ces vaccins vivants est contre-indiquée durant la grossesse, ce d'autant que le virus varicelle-zona (VZV) peut être responsable de fœtopathies. Les recommandations françaises [15.26] prévoient que toute vaccination chez une femme en âge de procréer soit précédée d'un test de

grossesse et que les femmes qui ont été vaccinées évitent de démarrer une grossesse pendant au moins 1 mois (3 mois pour les fabricants). En 2002, d'après le registre mis en place par le CDC en 1995 [15.27], 58 femmes avaient reçu accidentellement le vaccin au cours du 1^{er} ou 2^e semestre de la grossesse. Deux grossesses se sont soldées par un avortement spontané au cours du premier trimestre. Aucun cas de varicelle congénitale n'a été noté parmi les 56 autres naissances vivantes. Trois nouveau-nés présentaient des malformations sans relation avec la varicelle, chiffre non différent de celui attendu dans la population américaine.

V Limites des vaccins actuels

Ces vaccins n'ont obtenu d'AMM que chez les sujets sains. Cette situation peut d'ailleurs sembler anachronique dans la mesure où les vaccins précédents - peu différents des actuels - étaient ciblés sur les sujets immunodéprimés, leucémiques et cancéreux.

Le dossier d'enregistrement de Varivax® mentionne l'utilisation du vaccin chez les enfants leucémiques en rémission (559 enfants au total), chez les enfants atteints de tumeur solide (20 enfants) et chez les enfants atteints d'un syndrome néphrotique (6 enfants).

D'après ces études, le vaccin est immunogène, avec un taux de séroconversion de 73% après 2 doses chez les leucémiques, et de 89% chez les enfants présentant une tumeur solide. Il n'y a pas d'étude d'efficacité. Quarante-cinq pour cent des enfants leucémiques vaccinés pendant une phase d'interruption thérapeutique ont présenté une éruption postvaccinale. Actuellement aux États-Unis, la vaccination des enfants leucémiques est possible dans un cadre compassionnel.

Pour les enfants infectés par le VIH peu ou asymptomatiques, une étude a été réalisée chez 41 enfants et a montré que le vaccin était immunogène et bien toléré. Le vaccin est désormais recommandé par l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) pour les enfants VIH séropositifs de stade N1 (asymptomatiques) ou A1 (signes mineurs), avec un taux de CD4 \geq 25%.

Bien que les laboratoires GSK n'aient, à ce jour, revendiqué d'AMM que pour les sujets sains, il existe pour Varilrix® un certain nombre de données concernant les sujets immunodéprimés ou atteints de maladies chroniques. Chez les enfants leucémiques, 6 et 10 semaines après 1 dose de vaccin, une séroconversion est obtenue dans 68 à 95% des cas. En revanche, le taux d'anticorps chute après 12 mois et l'efficacité est de 75 à 82% [15.28]. Chez les enfants porteurs de différents types de tumeur solide, vaccinés [15.29] soit avant l'induction, soit dans l'intervalle entre 2 cures de chimiothérapie, la séroconversion n'est obtenue que dans 30 à 65% des cas. Les effets secondaires sont en revanche limités (fièvre, éruptions dans 10 à 20% des cas). Chez les greffés rénaux, recevant une dose 3 à 24 mois après la greffe, sans modification du traitement immunosuppresseur, le taux de séroconversion était de 65% à 4-8 semaines et de 94% 3 à 6 mois après la vaccination, la plupart restant séropositifs 2 ans plus tard. Un enfant sur 17 a présenté une varicelle vaccinale bénigne et 3 une varicelle également bénigne 2 à 4 ans après la vaccination [15.30].

Les enfants en attente de transplantation d'organe ont été ciblés par les recommandations françaises [15.26]. Il existe pour Varilrix® une expérience de plus de 530 enfants vaccinés par 1 ou 2 doses 1 mois à 4 ans avant la greffe [15.30 , 15.31]. D'après ces études, 60 à 95% étaient séropositifs 6 semaines après la vaccination, 85% le restaient après 6 mois et 75% après 2 ans. Une varicelle est survenue chez 10 à 15% des vaccinés et un zona chez 7% d'entre eux alors que ces affections sont survenues respectivement chez 45 et 32% des non-vaccinés. L'expérience est plus limitée chez les enfants en attente de transplantation hépatique, et les résultats plus décevants [15.32]. Les données sont très limitées concernant les transplantés médullaires [15.33]. Enfin les enfants atteints de syndrome néphrotique vaccinés par 1 dose de Varilrix® 6 semaines après l'arrêt des corticoïdes ont un taux de séroconversion de 85% à 8 semaines, la séropositivité se maintenant à 2 ans [15.34].

VI Questions autour de la vaccination

L'expérience américaine valide de manière indiscutable l'efficacité et l'intérêt de la vaccination. Cependant, un certain nombre de questions restent posées, expliquant l'attitude réservée de la France, et de nombreux pays européens, vis-à-vis d'une vaccination universelle des enfants contre la varicelle. Ces questions concernent la durée de protection, l'éventualité du déplacement de l'âge de la maladie vers les adolescents et adultes, le problème du zona et enfin le rapport coût-bénéfice de la vaccination.

A Durée de protection et schéma vaccinal

L'expérience américaine est encore trop brève pour qu'on puisse préciser de manière fiable la durée de protection conférée par la vaccination.

Les Japonais ont commencé à vacciner en 1974. Leur taux de couverture vaccinale est probablement faible, 1,39 millions de doses ayant été administrées entre 1987 et 1993 [15.35]. Globalement, les auteurs japonais considèrent que le vaccin procure une immunité de longue durée, les enquêtes portant sur 10 à 12 ans [15.36] rapportant un taux d'incidence de la varicelle chez 20% des vaccinés (*breakthrough disease*). Cependant, dans une autre enquête sur 12 ans, le taux de varicelles du vacciné est de 34,2% [15.37]. Ces varicelles sont habituellement bénignes.

D'après les études d'efficacité, on peut s'attendre à ce que chaque année 3 à 4% des vaccinés présentent une varicelle, ce risque montant à 5-20% pour des sujets soumis à un contage intrafamilial. Cependant, ces données obtenues en situation de circulation intense du virus sauvage ne tiennent pas compte d'une possible perte progressive d'immunité, qu'on ne pourra pas apprécier tant que la circulation du virus l'entretient par des rappels naturels. En outre, la durée de protection est certainement influencée par le schéma vaccinal, lequel n'est peut-être pas définitivement établi.

En effet, une enquête récente [15.38] de suivi sur 8 ans démontre un taux d'efficacité de 87%, dont 97% la première année et 84% pour la période 2-8 ans. Il est intéressant de noter que l'efficacité est significativement meilleure chez les enfants vaccinés après l'âge de 15 mois, comparés à ceux vaccinés entre 12 et

15 mois, ce qui pourrait remettre en cause la vaccination à 12 mois, telle qu'elle est préconisée aux États-Unis.

Autre problème, le nombre de doses: la survenue d'une épidémie de varicelle dans une garderie américaine [15.39] où 66% des enfants étaient vaccinés a montré une efficacité de 44% seulement du vaccin (86% contre les formes modérées à sévères). Le risque relatif d'échec vaccinal est 2,6 fois plus élevé chez les enfants vaccinés depuis plus de 3 ans, ce qui pose la question d'une seconde dose [15.40]. Une étude récente [15.41] montre que, sur une période de 10 ans, le risque de présenter une varicelle malgré la vaccination est 3,3 fois plus élevé chez les sujets n'ayant reçu qu'une injection, comparés à ceux qui en ont reçu deux. En effet, l'administration d'une seconde dose de vaccin antivaricelleux, qu'elle soit précoce (3 mois après la première) [15.42], ou tardive (4 à 6 ans plus tard) [15.43], produit un double effet: rattrapage des sujets n'ayant pas présenté de séroconversion à la première injection et rappel. Ainsi, après la seconde dose, pratiquement 100% des sujets ont des anticorps. Surtout, la seconde dose, fait inhabituel avec un vaccin vivant, procure un véritable effet «booster» en multipliant par un facteur 10 la moyenne géométrique du taux d'anticorps. Une seconde dose renforce également l'immunité cellulaire [15.44], facteur très important pour une protection de longue durée.

L'évolution récente de l'épidémiologie de la varicelle aux États-Unis [15.45] vient confirmer les inquiétudes quant au schéma vaccinal adopté. Depuis 2004 en effet, l'incidence de la varicelle a cessé de baisser, voire remonte dans les zones américaines surveillées par le CDC. Au Texas notamment, en 2003 et 2004, on observe une augmentation du nombre absolu de cas de varicelle dans les tranches d'âge 1-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans. En outre, des épidémies ont été observées dans des écoles bénéficiant d'un taux de couverture vaccinale de 96 à 100%.

D'ores et déjà, en Europe, l'AMM des futurs vaccins combinés rougeole-rubéole-oreillons comporte un schéma vaccinal à 2 doses, heureusement parfaitement compatible avec les nouvelles recommandations françaises concernant la vaccination contre la rougeole [15.46].

B Déplacement de l'âge de la maladie

L'expérience de la rougeole a montré qu'une couverture vaccinale insuffisante entraînait un déplacement de l'âge de la maladie, perspective particulièrement préoccupante lorsque l'on sait que le risque de complications de la varicelle est beaucoup plus élevé chez l'adolescent et l'adulte. En fait, cette notion de déplacement doit être nuancée: dans le cas de la rougeole, si la proportion de cas chez les enfants de plus de 10 ans a bien augmenté, leur nombre absolu a diminué du fait de la réduction drastique de l'incidence globale de la maladie.

Aux États-Unis, le taux de couverture vaccinale, situé entre 75 et 80%, se situe bien dans la zone à risque. Les données enregistrées aux États-Unis [15.20] alors que le taux moyen de couverture vaccinale était de 68% montrent que l'incidence de la varicelle diminuait dans toutes les tranches d'âge, y compris

chez l'adolescent et l'adulte (*tab. 15.3*). Il n'y avait donc pas de déplacement de l'âge de la varicelle. Les données récentes confirment que les États-Unis se trouvaient bien alors dans la phase de «lune de miel»:. Le déplacement de la maladie est bien observé: dans la région d'Antelope Valley (Californie), le pic d'incidence de la varicelle est passé de 3-6 ans en 1995 à 9-11 ans en 2004. Cette évolution épidémiologique non souhaitable étant attribuée au schéma vaccinal, l'ACIP en juin 2006 a recommandé le passage à un schéma vaccinal à 2 doses [15.45]. En outre, à l'inverse des pays européens, de la France notamment [15.46], les États-Unis ont dans 36 États [15.47] une obligation de fait de vaccination à l'entrée en collectivité, ce qui leur donne les moyens de parvenir à leur but (90% de couverture vaccinale en 2010), et les mettra à l'abri d'un tel problème, dès lors que sera réglé celui du schéma vaccinal. L'expérience canadienne [15.48] montre qu'en l'absence de mesures coercitives, il est difficile d'obtenir, pour la varicelle, un taux de couverture vaccinale élevé, surtout si tout ou partie du coût du vaccin est à la charge des familles. La conviction de l'obtention d'un faible taux de couverture vaccinale a pesé lourd dans le choix français de recommandations restrictives.

Tableau 15.3 Incidence comparée de la varicelle selon les tranches d'âge avant et après l'introduction de la vaccination (d'après Seward

Âge (an)	Incidence/1 000 1995	Incidence/1 000 2000	p
< 1	19,7	4,8	0,001
1-4	48,8	7,5	0,002
5-9	54,9	20,5	0,02
10-14	10,8	3,4	0,001
15-19	3,1	0,4	0,01
≥20	0,8	0,2	0,007

C Zona

Deux questions distinctes doivent en fait être abordées.

1 La souche vaccinale peut-elle causer le zona?

Lors du suivi des enfants vaccinés par Varivax® [15.49 , 15.50], 12 cas de zona ont été répertoriés, ce qui représente une incidence de 14 cas/100 000 personnes/année, alors que le risque de zona après varicelle naturelle est de 68/100 000 personnes/année. Chez l'adolescent et l'adulte, l'incidence observée est de 16 cas/100 000 personnes/année. Dans une étude de suivi après Varilrix®, un zona a été observé chez 0,7% des sujets vaccinés, ce qui représente une incidence de 7,7 cas/10 000 enfants-mois [15.51].

Au total si le virus vaccinal peut bien être à l'origine de zona, le risque est 4 à 5

fois moins élevé qu'après une infection par le virus sauvage. Une surveillance attentive reste cependant nécessaire: le monitoring sur 4 années du taux d'anticorps des sujets vaccinés ayant eu une réponse faible en anticorps montre une élévation progressive du taux d'anticorps avec des effets de rappels beaucoup plus élevés que le nombre attendu de contacts avec le virus sauvage. Cela témoigne pour ces auteurs d'une autoréactivation de la souche vaccinale qui pourrait au fil du temps s'exprimer par des zones [15.52].

2 La vaccination généralisée contre la varicelle risque-t-elle d'entraîner une hausse de l'incidence du zona?

Il est clairement établi que les adultes vivant au contact d'enfants et fréquemment soumis à des contacts avec le virus sauvage de la varicelle ont un risque diminué de présenter un zona [15.53]. Ces contacts entraînent des rappels naturels entretenant l'immunité contre le VZV et préviennent ainsi la survenue du zona. La vaccination universelle contre la varicelle, en réduisant la circulation du virus, pourrait supprimer ces rappels et augmenter ainsi l'incidence du zona, ce que prévoit un modèle mathématique créé par Brisson *et al.* [15.54]. La surveillance du zona n'a pas jusqu'à présent été exhaustive aux États-Unis mais s'est faite dans des zones limitées: jusqu'à une période récente, la surveillance dans la région de Seattle n'avait pas détecté d'augmentation d'incidence du zona dans aucune tranche d'âge. De même, la surveillance exercée par le CDC à Antelope Valley (Californie) n'avait pas permis de déceler un tel phénomène [15.55], sans doute du fait d'un recul insuffisant. Pour la première fois, une étude réalisée dans le Massachusetts [15.56] montre qu'entre 1999 et 2003 l'incidence du zona est passée de 2,77 à 5,27/10 000, soit une augmentation de 90%, statistiquement significative dans les tranches d'âge 25-44 ans et pour les plus de 65 ans.

D Rapport coût/bénéfice de la vaccination

Diverses études médicoéconomiques ont établi, dans divers pays, l'intérêt de la vaccination universelle contre la varicelle [15.57 , 15.58 , 15.59]. En contraste, intégrant l'augmentation du nombre de cas de zones, le modèle de Brisson *et al.* [15.60] prédit à terme une annulation du bénéfice initialement lié à la réduction du nombre de cas de varicelles. Une récente évaluation a été réalisée pour le vaccin Varivax® [15.61]: cette étude montre que la vaccination de routine des enfants contre la varicelle réduit les coûts, à la fois pour l'assurance maladie et pour la société (en intégrant les pertes de salaire liés aux arrêts de travail) si la couverture vaccinale est supérieure à 70%. Pour un taux de couverture vaccinale de 45%, le bénéfice persiste pour la société mais l'assurance maladie enregistre un surcoût.

Il est cependant à noter que l'adoption d'un schéma vaccinal à 2 doses modifierait sensiblement le rapport coût/bénéfice.

Retour au début

Conclusion

La France a adopté vis-à-vis des vaccins contre la varicelle, dont nul ne

conteste l'efficacité et l'innocuité, une attitude restrictive et attentiste [15.62] (*tab. 15.4*), liée aux incertitudes développées plus haut.

[Retour au début](#)

Addendum

Les recommandations concernant la vaccination contre la varicelle ont été récemment modifiées par un avis du Haut Conseil de la santé publique [15.63] (*tab. 15.5*).

Rien n'est figé concernant ces recommandations [15.64]. Il convient cependant de connaître l'opinion du public et des médecins sur la vaccination et sur l'intérêt de voir disparaître cette maladie, qui n'est sans doute pas aussi bénigne qu'on a voulu le faire croire.

Tableau 15.4 Recommandations françaises concernant la vaccination contre la varicelle (Conseil supérieur d'hygiène publique de France [

Le Conseil supérieur d'hygiène publique en France

- Ne recommande pas la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois.
- Rappelle que s'appliquent les contre-indications précisées dans le libellé de l'AMM des vaccins, et parmi elles, le CSHPF attire l'attention sur la grossesse: toute vaccination contre la varicelle chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse.
- Recommande la vaccination post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption chez les adultes (à partir de l'âge de 18 ans) immunocompétents sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la négativité de la sérologie étant facultatif.
- Recommande pour les professionnels de santé:
 - la vaccination à l'entrée en première année des études médicales et paramédicales aux étudiants sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative;
 - qu'un rattrapage soit effectué auprès de l'ensemble du personnel de santé sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses), les sujets vaccinés étant informés de la nécessité d'une éviction

de 10 jours en cas de rash généralisé.

- Recommande la vaccination contre la varicelle pour tout professionnel en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative.
 - Recommande la vaccination contre la varicelle pour toute personne sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours.
 - Recommande la vaccination contre la varicelle dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide chez les enfants candidats receveurs sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, avec 2 doses à un mois d'intervalle, et en pratique une surveillance de taux d'anticorps après la greffe.
-

Tableau 15.5 Recommandations du Haut Conseil de la santé publique concernant la vaccination contre la varicelle [

Le Haut Conseil de la santé publique

- **Ne recommande pas à ce jour, dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle** des enfants à partir de l'âge de 12 mois. C'est pourquoi il déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons par le quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle.
- **Précise les recommandations de vaccination contre la varicelle, avec un schéma à deux doses:**
 - en rappelant les recommandations spécifiques préalablement émises dans son avis du 19 mars 2004;
 - en recommandant de plus la vaccination contre la varicelle:
 - des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas;
 - des femmes en âge de procréer, notamment celles qui ont un projet de grossesse, et n'ayant pas d'antécédent

clinique de varicelle; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas. Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin;

- des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse, sous couvert d'une contraception efficace.
-

[Retour au début](#)

Bibliographie

[15.1] Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl D. Epidémiologie de la varicelle en France. BEH 2005; 8: 33-3. Cité ici

[15.2] Floret D, Emery C, Fagnani F, Lançon F. Varicella and its complications in France. Int J Antimicrob Agents 2004; 24 (Suppl): S240. Cité ici

[15.3] Levrat V, Floret D et le Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique. Caractéristiques cliniques des varicelles hospitalisées en réanimation pédiatrique de 1998 à 2001 en France. BEH 2003; 9: 51-2. Cité ici

[15.4] US Department of Health and Human Services. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbid Mortal Wkly Rep 1996; 45: 1-36. Cité ici

[15.5] US Department of Health and Human Services. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbid Mortal Wkly Rep 1999; 48: 1-5. Cité ici

[15.6] Chan IS, Li S, Matthews H, Chan C, Vessey R, Heyse J. Use of statistical models for evaluating antibody response as a correlate of protection against varicella. Stat Med 2002; 2: 3411-30. Cité ici

[15.7] Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et al. Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. N Engl J Med 1984; 310: 1409-15. Cité ici

- [15.8] Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995; 127: 518-25. Cité ici
- [15.9] Arvin AM. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1992; 166 (Suppl): S35-S41. Cité ici
- [15.10] Meurice F, de Bonver JL, Vandervoorde D et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl): S324-9. Cité ici
- [15.11] Ramkissoo A, Coovadia HM, Jugnundan P et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy children aged 9-24 months. *S Afr Med J* 1995; 85: 1295-8. Cité ici
- [15.12] Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P et al. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1988; 158: 132-7. Cité ici
- [15.13] Ampofo K, Saiman L, LaRussa P et al. Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 774-9. Cité ici
- [15.14] Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9: 643-7. Cité ici
- [15.15] Ross AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962; 267: 369-76. Cité ici
- [15.16] Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl): S330-4. Cité ici
- [15.17] Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 256-7. Cité ici
- [15.18] Watson B, Seward J, Yang A et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105: 84-8. Cité ici
- [15.19] Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78 (Suppl): 748-56. Cité ici
- [15.20] Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-11. Cité ici
- [15.21] Galil K, Brown C, Lin F et al. Hospitalization for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 931-4. Cité ici
- [15.22] Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 450-8. Cité ici

- [15.23] Clements DA, Moreira SP, Coplan PM et al. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1047-50. Cité ici
- [15.24] Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955-60. Cité ici
- [15.25] Gershon AA, Steinberg SP. Live attenuated varicella vaccine: protection of healthy adults compared with leukemic children. National Institute of Allergy and infectious Disease Varicella Vaccine Collaborative Group. *J Infect Dis* 1990; 161: 661-6. Cité ici
- [15.26] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des «Maladies transmissibles») relatif à la vaccination contre la varicelle. Séance du 19 mars 2004. *BEH* 2004; 28-29: 127-9. Cité ici
- [15.27] Shields KE, Galil K, Seward J et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 14-9. Cité ici
- [15.28] Haas RJ, Belohradsky B, Dickerhoff RR et al. Active immunization against varicella of children with acute leukemia or other malignancies on maintenance chemotherapy. *Postgrad Med J* 1985; 61 (Suppl): 97-102. Cité ici
- [15.29] Heath RB, Malpas JS. Experience with the live Oka-strain vaccine in children with solid tumors. *Arch Dis Child* 1987; 62: 569-72. Cité ici
- [15.30] Zamora I, Simon JM, Da Silva ME et al. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 190-2. Cité ici
- [15.31] Gagnadoux MF, Tete MJ, Guest G et al. Prévention de la varicelle chez les transplantés rénaux. *J Pediatr Puer* 1998; 11: 226-9. Cité ici
- [15.32] Donati M, Zuckerman M, Dhawan A et al. Response to varicella immunization in pediatric liver transplants recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1401-4. Cité ici
- [15.33] Sauerbrei A, Prager J, Hengst U et al. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 381-3. Cité ici
- [15.34] Alpay H, Yildiz N, Onar A et al. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3. Cité ici
- [15.35] Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl): S310-3. Cité ici
- [15.36] Ozaki, T, Nisshimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects: 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 2000; 18: 2375-80. Cité ici

- [15.37] Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella observed in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 663-8. Cité ici
- [15.38] Vazquez M, LaRussa PS, Gerhson AA et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291: 851-5. Cité ici
- [15.39] Galil K, Lee B, Strine T et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347:1909-15. Cité ici
- [15.40] Gerhson AA. Varicella vaccine - Are two doses better than one? *N Engl J Med* 2002; 347: 1962-3. Cité ici
- [15.41] Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 132-7. Cité ici
- [15.42] Ngai AL, Staehle B, Kuter B, Cyanovitch NM, Cho I, Matthews H et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 49-54. Cité ici
- [15.43] Watson B, Rothstein E, Bernstein H, Arbeter A, Arvin A, Chartrand S et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995; 172: 217-9. Cité ici
- [15.44] Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaeje D et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 316-9. Cité ici
- [15.45] CDC - Advisory Committee on Immunization Practices. Atlanta, Georgia: June 29-30 2006. <http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list-sup/acip-sup-varicella.htm>. Cité ici
- [15.46] Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. *BEH* 2005; 29-30. Cité ici
- [15.47] Whitley RJ. Changing dynamics of varicella-zoster virus infections in the 21st century: the impact of vaccination. *J Infect Dis* 2005; 191: 1999-2001. Cité ici
- [15.48] Gustafson R, Skowronski DM. Disparities in varicella vaccine coverage in the absence of public funding. *Vaccine* 2005; 23: 3519-25. Cité ici
- [15.49] Black S, Shinefield H, Ray P et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1041-6. Cité ici
- [15.50] Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 916-23. Cité ici

- [15.51] Scheifele DW, Halperin SA, Diaz-Mitoma F. Three-year follow-up of protection rates in children given varicella vaccine. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 382-6. Cité ici
- [15.52] Krause PR, Klinman DM. Varicella vaccination: evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nature Med* 2000; 6: 451-4. Cité ici
- [15.53] Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a casecontrol study. *Lancet* 2002; 360: 678-82. Cité ici
- [15.54] Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 3207: 1-8. Cité ici
- [15.55] Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate vaccination coverage. *Vaccine* 2002; 21: 4243-9. Cité ici
- [15.56] Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioural Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage 1998, 2003. *BMC Public Health* 2005; 5: 68. Cité ici
- [15.57] Huse D, Meissner H, Lacey M et al. Childhood vaccination against chicken pox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994; 124: 869-74. Cité ici
- [15.58] Beutels P, Clara G, Tormans E et al. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; 175 (Suppl): S335-41. Cité ici
- [15.59] Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A et al. The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 2003; 21: 1256-67. Cité ici
- [15.60] Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol* 2003; 70 (Suppl 1): S31-7. Cité ici
- [15.61] Coudeville L, Brunot A, Szucs TD. The economic value of childhood varicella vaccination in France and in Germany. *Value Health* 2005; 8: 209-2. Cité ici
- [15.62] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des «Maladies transmissibles») relatif à la vaccination contre la varicelle: séance du 19 mars 2004. *BEH* 2004; 28-29: 127-9. Cité ici
- [15.63] Avis de la commission de sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle: séance du 5 juillet 2007. *BEH* 2007; 31-32: 286-8. Cité ici

[15.64] Lévy-Bruhl D. Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle? De la difficulté de la décision vaccinale. BEH 2005; 8: 29. Cité ici

Chapitre 16 Vaccin Anti-Hépatite B

François Denis

Francis Barin

Joël Gaudelus

Points essentiels

Parmi les ictères épidémiques, on a très tôt découvert deux types d'épidémies, entérofécales et parentérales.

À côté du virus des hépatites A initialement décrit comme MS1, deux grands virus sont impliqués dans les infections liées au sang:

- le virus B, décrit comme MS2, a été découvert grâce à l'identification de son antigène de surface (Ag australie ou Ag HBs) par Blumberg en 1964 [16.1];
- le virus C, qui ne sera découvert qu'en 1989.

À partir de sérums ou de plasmas de porteurs du virus de l'hépatite B, on a purifié l'Ag HBs, ce qui a permis à Philippe Maupas et à son équipe de mettre au point le premier vaccin contre l'hépatite B utilisé chez l'homme (Lancet 1975) [16.2 , 16.3]; ce vaccin sera par la suite remplacé en grande partie par des vaccins obtenus par génie génétique.

Très tôt, l'équipe tourangelle a montré l'efficacité du vaccin dans la protection des groupes d'adultes à risque, et l'équipe franco-sénégalaise a démontré son immunogénicité et son pouvoir protecteur chez les enfants, puis chez les nouveau-nés, soit en prévention, soit en post-exposition.

La France s'est engagée dès 1981 dans une vaccination des professionnels de santé, puis des adultes appartenant à des groupes à risque.

Une vaccination de toute la population, nourrissons, préadolescents, adolescents a été initiée en 1994, mais est loin d'avoir atteint sa cible, le taux de couverture étant très insuffisant, voisin de 30% pour les nourrissons et de 40% chez les préadolescents-adolescents.

La cible n'a pas été atteinte par manque de cohérence politique, du fait d'une trop grande mise en avant des effets indésirables supposés du vaccin, en occultant la maladie et les progrès obtenus grâce à cette vaccination, qui est très efficace dans la prévention des hépatites aiguës et des hépatites chroniques. De plus, historiquement, le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin anticancéreux, car capable de prévenir les cancers du foie qui lui sont liés.

La France est le seul pays à avoir vacciné massivement, sans l'avoir voulu, de jeunes adultes de 20 à 40 ans. C'est dans cette tranche d'âge que se révèlent la plupart des maladies aiguës démyélinisantes, dont la sclérose en plaques (SEP), et c'est la raison pour laquelle des associations temporelles ont été notifiées dans notre pays, posant le problème d'une éventuelle relation de cause à effet.

Une enquête de pharmacovigilance mise en place en 1994 a évoqué trois hypothèses: la coïncidence, le déclenchement chez des sujets prédisposés, et une relation causale directe. En 2005, il est impossible de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre la survenue d'affections démyélinisantes du système nerveux et la vaccination contre l'hépatite B sur la base de notifications spontanées recueillies par le système de pharmacovigilance.

Parallèlement, des enquêtes pharmaco-épidémiologiques ont été mises en place dont les résultats sont rapportés ici. Sur 9 études, 8 ne trouvent pas d'augmentation statistiquement significative du risque de faire une affection aiguë démyélinisante ou une sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B. Seule l'étude de Hernan *et al.*, utilisant une base de données qui avait déjà été utilisée dans une étude précédente et n'avait pas montré d'augmentation du risque dans l'année suivant le vaccin, montre une augmentation du risque après ce délai. Dans cette étude, le recueil des données sur la vaccination contre l'hépatite B est sujet à critique: seuls les dossiers médicaux constitués par les médecins généralistes ont été utilisés. Cette méthodologie, reproduite dans un autre travail, a montré que les dossiers médicaux ne contiennent souvent qu'une partie des informations dont disposent les patients, en particulier en ce qui concerne leur vaccination.

Cette étude ne remet pas en cause la politique vaccinale en France ni dans le monde. Le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins ne considère pas que cette étude fournisse des éléments convaincants en faveur de l'hypothèse d'un risque accru de SEP lié à la vaccination contre l'hépatite B.

I Histoire française du vaccin anti-hépatite B

On peut distinguer deux périodes successives quand on veut évoquer l'histoire française du vaccin anti-hépatite B. Il s'agit, d'une part, d'une première période dynamique, avec la participation des équipes françaises dans la mise au point du vaccin et la démonstration de son intérêt majeur en santé publique et, d'autre part, d'une seconde période moins glorieuse, au cours de laquelle des difficultés spécifiquement françaises de généralisation du vaccin ont été rencontrées.

A Histoire du virus de l'hépatite B

1 Période «prévirologique»

Au début était le chaos..., il existait une confusion totale quant à l'étiologie d'ictères qui avaient parfois un caractère épidémique, rapporté dès Hippocrate.

Puis, comme l'a rappelé Chastel [16.4], on a signalé au XIX^e siècle des hépatites consécutives à des séances de vaccination antivariolique pratiquées de bras à bras. Le sang a été suspecté comme étant le vecteur de plusieurs épidémies consécutives à des vaccinations, à des traitements par injections, à des prises de sang. On a pu parler d'hépatites de la seringue, qui sont devenues à partir de 1947, grâce à Mac Callum [16.5 , 16.6], hépatites B ou hépatites sériques à incubation longue («ictère des 100 jours»), par opposition aux hépatites A, hépatites épidémiques à incubation courte.

Une expérimentation due à Krugman *et al.* [16.7] a été décisive même si elle laisse une certaine sensation de malaise et illustre concrètement la phrase de Jean Bernard: «L'expérimentation humaine est normalement nécessaire, mais nécessairement immorale.»

Krugman *et al.* [16.7] avaient remarqué que, dans une institution pour enfants handicapés mentaux, principalement des trisomiques, les hépatites infectieuses étaient épidémiques et que beaucoup d'enfants faisaient deux atteintes successives. Ils infectèrent puis surinfectèrent, entre 1964 et 1967, une cinquantaine d'enfants, par inoculation ou ingestion de plasmas provenant de malades. L'enfant M. S. fit successivement deux hépatites à 6 mois d'intervalle et les deux plasmas correspondants, dits MS1 et MS2, avaient toutes les chances de contenir les deux virus attendus. Ce fut bien le cas: MS1 hébergeait ce qui deviendra le virus de l'hépatite A (à incubation courte) et MS2 celui de l'hépatite B (à incubation longue).

2 Découverte du virus de l'hépatite B

L'acteur principal de cette découverte fut Baruch Blumberg, qui n'était pas un spécialiste des hépatites, pas plus que de virologie, mais de génétique. Il travaillait sur le polymorphisme des populations et cherchait à détecter des anticorps produits après transfusion chez des patients multitransfusés en utilisant la technique d'Ouchterlony. Il a observé en 1964 une précipitation entre le sérum d'un malade hémophile new-yorkais multitransfusé et le sérum d'un aborigène d'Australie, d'où la désignation initiale de cet antigène comme Ag Au [16.8]. Par la suite, avec son équipe, il a recherché les Ag Au et les anticorps anti-Au non seulement dans les sérums australiens, mais dans les sérums provenant de diverses populations «saines» et de différents groupes de malades. En 1966, constatant chez un enfant trisomique initialement dépourvu d'Ag Au une élévation des transaminases qui coïncidait avec l'apparition de l'Ag Au et une hépatite confirmée par biopsie, l'équipe notait que «l'antigène australia (...) pourrait être la conséquence d'une infection virale transmise au cours de la transfusion sanguine». En 1967, Blumberg soumet alors un article faisant état du «lien étroit constaté entre l'antigène australia et les hépatites aiguës» [16.1 , 16.9]. D'autres chercheurs, et tout particulièrement Prince [16.10], ont largement contribué au rattachement du virus associé à l'Ag Au au virus MS2 de Krugman et à la reconnaissance du virus B en tant que virus des hépatites. Une fois ces données confirmées par d'autres équipes, les donneurs de sang porteurs de l'antigène australia furent exclus du don.

En 1970, Dane identifiait dans le sang des porteurs de l'antigène Au, en plus de nombreuses billes et bâtonnets de 22 nm de diamètre, des particules plus rares «en cocarde» de 42 nm de diamètre, devenues depuis particules de Dane [16.11]. Il s'agissait de la visualisation du virus de l'hépatite B (HBV). Il est ensuite apparu que l'enveloppe de ce virus comportait un antigène de surface désigné sous le sigle Ag HBs (ex-Ag Au) également présent dans les billes et les bâtonnets. À l'intérieur des grandes particules de 42 nm, on distinguait une zone plus dense, la capside (de 28 nm de diamètre), comportant un autre antigène, l'Ag HBc (*fig. 16.1*). En 1971, Le Bouvier confirmait l'hétérogénéité de l'Ag HBs [16.12], suspectée dès 1966, et proposait une classification par sérotypage à

partir de 3 déterminants antigéniques majeurs, dont le déterminant α et deux autres déterminants, d/y et z/w , aboutissant à la distinction de 9 sous-types. Un troisième antigène, HBe, fut identifié en 1972 par Magnius et Epsmark [16.13], le français C. Trepo s'illustrant alors dans la caractérisation de cet antigène, notamment dans le cytoplasme des hépatocytes [16.11].

Tous ces acquis résultent de la découverte fortuite de Blumberg, qui reçut en 1976 le prix Nobel de médecine et de physiologie. Comme le rappelle Chastel [16.4]: «Bien que Blumberg ne fût pas un spécialiste des hépatites virales, ni virologue, il a mis entre nos mains un outil de tout premier ordre qui fut à l'origine:

- du démembrement virologique des hépatites virales;
- du dépistage de l'hépatite B dans les centres de transfusion;
- de l'établissement de la séquence évolutive hépatite B/hépatite chronique/cirrhose/cancer;
- du développement du premier vaccin contre l'hépatite B par Philippe Maupas et ses collaborateurs à Tours en 1976.»

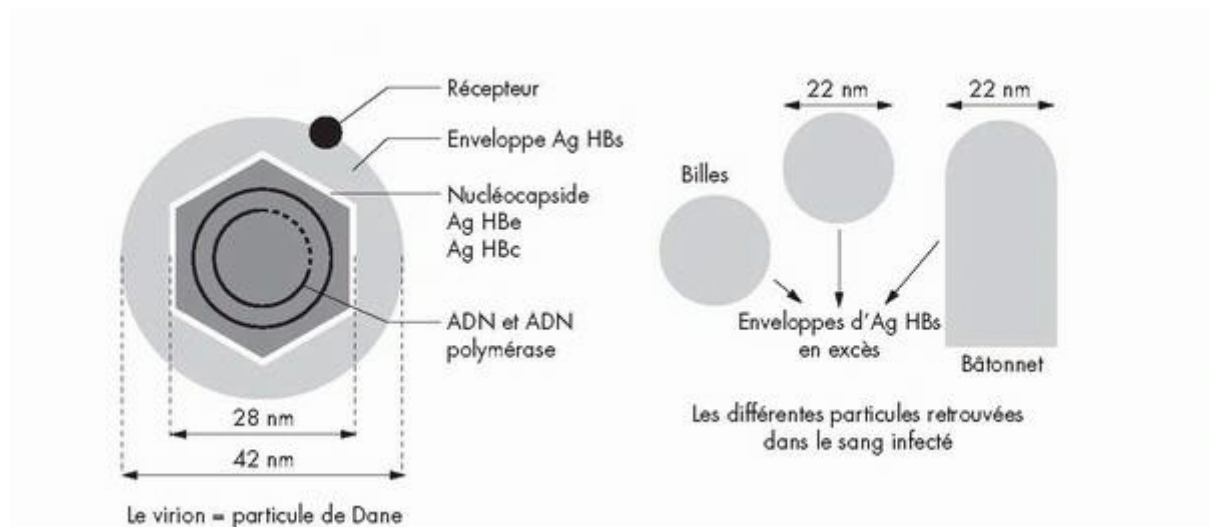


Figure 16.1 Aspect des particules liées au virus de l'hépatite B dans le plasma

B Histoire du vaccin anti-hépatite B

Très tôt, dès 1972, il est apparu que les sérums des sujets ayant guéri d'une hépatite B contenaient des anticorps dirigés contre l'antigène d'enveloppe du virus de l'hépatite B (Ag HBs) et que ces mêmes sérums et/ou les immunoglobulines purifiées riches en anticorps anti-HBs conféraient une immunité protectrice vis-à-vis d'une contamination par le virus de l'hépatite B (HBV).

L'administration après exposition d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs a permis de réduire de 75% l'incidence de l'hépatite B, à condition d'être réalisée très tôt après le contage et d'être répétée tous les 1 à 2 mois. Des chercheurs français issus de la transfusion, Soulier et Couroucé [16.14], avaient établi que l'on pouvait considérer comme taux protecteur un taux d'anticorps anti-HBs de 10 UI/L.

Une fois établie la relation entre l'antigène australia (Ag HBs) et le virus de l'hépatite B, et montré que les anti-HBs conféraient une protection, l'idée d'un vaccin fut rapidement avancée. Très tôt, des essais d'immunisation ont été tentés, aux États-Unis par Krugman *et al.* [16.15] et en France par Soulier *et al.* [16.14], en ayant recours à des sérums chauffés Ag HBs positifs. Ces premières expériences réalisées chez l'homme ont été poursuivies... par des expériences réalisées chez le chimpanzé. On notera qu'à l'époque, les exigences éthiques étaient moins contraignantes qu'actuellement.

Beaucoup doutaient alors de la faisabilité du vaccin, s'appuyant sur le dogme d'une nécessaire culture du virus pour obtenir des antigènes vaccinaux en quantité suffisante... Or le virus était et reste encore à ce jour non cultivable. Constatant que des quantités importantes d'Ag HBs circulaient dans le sang de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, l'idée originale et l'audace de l'équipe tourangelles dirigée par Philippe Maupas (*fig. 16.2*) ont fait que rapidement de l'Ag HBs correspondant aux billes de 22 nm venant de sérums et plasmas de porteurs chroniques a été purifié par chromatographie d'affinité et inactivé par le formol [16.16] (*fig. 16.3*). La tolérance, l'immunogénicité et la protection conférée par la préparation ont été testées sur des chimpanzés.

Ce vaccin, qui avait pour ambition d'être universel, contenait à part égale deux sous-types, *ad* et *ay*, car on ne savait pas à l'époque que les anticorps protecteurs étaient dirigés contre la boucle *a*, commune à tous les sous-types, et qu'il suffisait d'un seul sous-type dans un vaccin pour induire une protection contre toutes les souches (les vaccins actuels ne contiennent qu'un seul sous-type). Ce vaccin a d'abord été testé sur des «volontaires», qui étaient les chercheurs de l'équipe et leurs familles; ce vaccin d'«extraction» était bien toléré et très immunogène.



Figure 16.2 Philippe Maupas

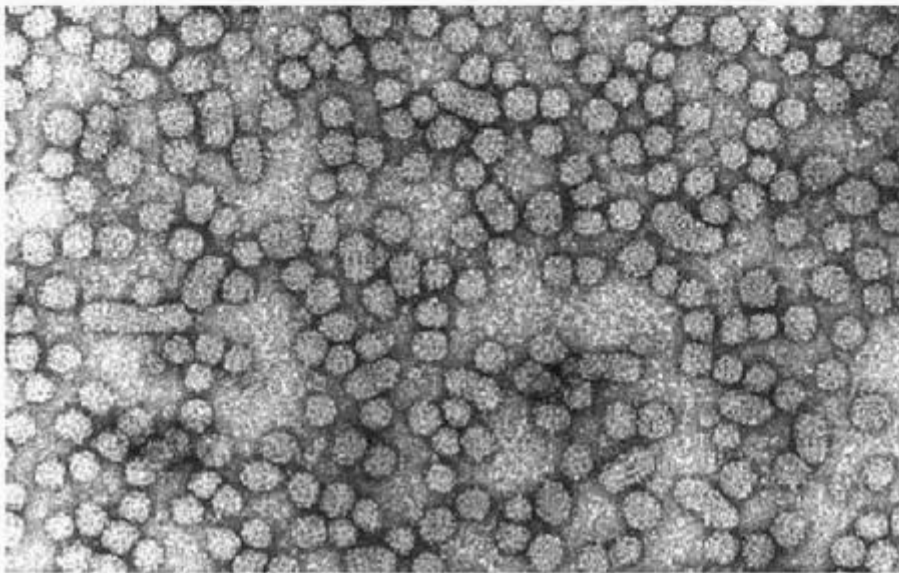
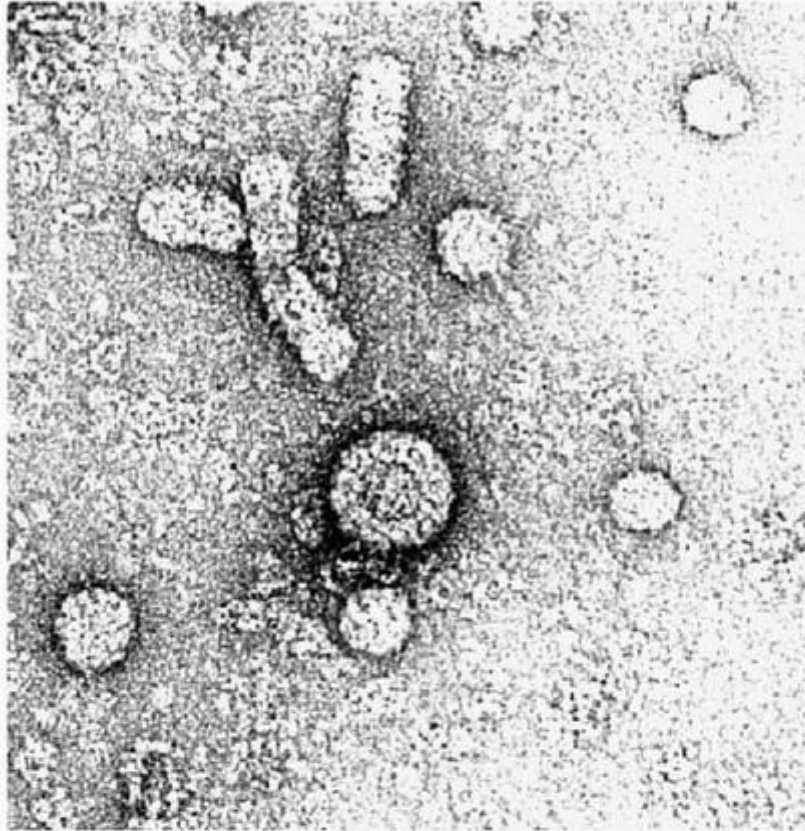


Figure 16.3 Aspects en microscopie électronique: en haut, plasma d'un porteur chronique du virus de l'hépatite B, avec particules de Dane, billes et bâtonnets; en bas, les billes de 22 nm purifiées dans le vaccin

Du fait du risque élevé d'hépatites B au sein du service d'hémodialyse de Tours, il fut proposé au personnel et aux patients volontaires de participer à une étude vaccin *versus* placebo. Devant le refus du placebo, 96 personnes furent

vaccinées à la fin de l'année 1975 suivant un protocole de 2 injections sous-cutanées à 1 mois d'intervalle. Cette première étude confirmait l'innocuité et l'immunogénicité de cette vaccination, avec 82% de répondeurs.

Entre-temps, Hilleman et Purcell [16.17 , 16.18] avaient de leur côté développé une préparation vaccinale et confirmé l'innocuité et l'efficacité du vaccin chez le chimpanzé.

Les travaux réalisés par l'équipe de Maupas ont été publiés en 1976 au niveau national (*Bulletin de l'Académie nationale de médecine*) [16.19] et international (*The Lancet*) [16.20]. Un accord passé avec l'Institut Pasteur a permis de passer à un stade de production industrielle en modifiant la procédure de préparation [16.2].

Mais l'équipe tourangelle et l'Institut Pasteur avaient des concurrents, en particulier les laboratoires Merck, sous l'impulsion de Hilleman, concurrence qui aboutira à des études randomisées réalisées par Szmuness *et al.* [16.21 , 16.22], obtenant, notamment dans des populations d'homosexuels, des taux de réponse respectivement de 76% et 96% après 2 et 3 injections dans des travaux publiés en 1979-1980.

Pendant ce temps, la vaccination s'était étendue en France à d'autres centres d'hémodialyse [16.23] et l'objectif plus ambitieux était d'étendre la vaccination à la prévention des hépatites B en zone de forte endémie... Le Sénégal a été le pays choisi pour entreprendre une vaccination sur le terrain car des études épidémiologiques préliminaires avaient été entreprises dans ce pays concernant l'infection par le virus de l'hépatite B et sur le lien hépatite B-hépatome [16.24]. Une antenne permanente a donc été créée, dirigée sur place par l'un d'entre nous (FD). Les premiers travaux ont porté sur le mode et l'âge d'acquisition de l'infection par HBV dans la population générale, montrant qu'à 7 ans, 80% des enfants avaient été en contact avec HBV [16.25], et que 13,3% des mères étaient Ag HBs-positives. Étudiant par ailleurs la prévalence des marqueurs HBV chez les patients atteints d'hépatocarcinomes, il avait été possible de révéler la présence d'Ag HBs sérique chez 62,7% des patients contre 12 à 14% dans les groupes appariés [16.26].

L'objectif affiché était peut-être ambitieux mais clair: «Prévention Hépatite-Hépatome», dans le cadre d'un projet de recherche franco-sénégalais financé par le ministère de la Coopération (*fig. 16.4*).

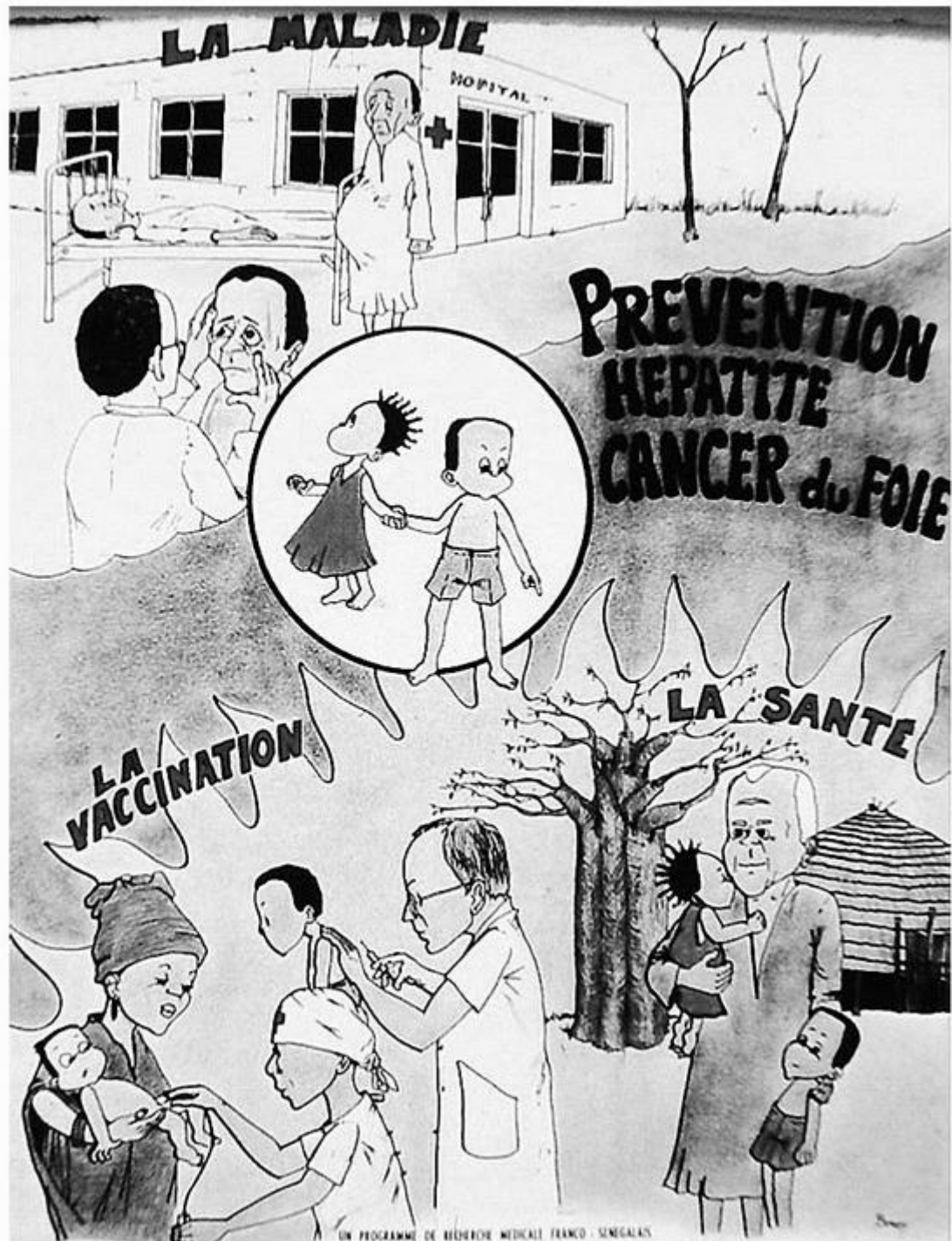


Figure 16.4 Affiche «Prévention hépatite-hépatome»

Dès 1976, fut donc entreprise une campagne de vaccination en pays Sérère, avec randomisation de populations vaccinées et non vaccinées, portant sur 1 000 enfants de moins de 2 ans. Cette étude confirmait l'excellente immunogénicité du vaccin chez les enfants de moins de 2 ans et la réduction de moitié du portage de l'Ag HBs après seulement un an de recul (6,9% versus 13,7%) [16.27]. Comme il était apparu qu'un pourcentage non négligeable d'infections se situait dans la période périnatale, une vaccination des nouveau-

nés fut entreprise avec succès, montrant l'excellente immunogénicité chez le nouveau-né [16.28], ce qui semblait à l'époque impensable à certains virologues et immunologistes éminents.

Mais durant toute cette période 1976-1981, une compétition franco-américaine -pas toujours très *fairplay* - s'était engagée pour empêcher le déroulement de la vaccination tant au Sénégal qu'au niveau international. Le vaccin plasmatique Hevac B (Pasteur) ne reçut son AMM qu'en 1981, devançant de peu le vaccin concurrent (Merck).

Une reconnaissance internationale avait été obtenue par l'équipe franco-sénégalaise lors d'un *Workshop* qui s'était tenu à Dakar du 21 au 24 avril 1980, dont les travaux ont été regroupés dans un ouvrage publié par Karger [16.19]. Les travaux français se sont poursuivis malgré la mort accidentelle de Philippe Maupas en 1981, alors que la paternité du vaccin commençait à lui être reconnue.

La décennie 1980 étant la décennie Sida... tous les produits dérivés du sang étaient suspectés et on craignait (à l'époque) de voir se tarir la source plasmatique d'Ag HBs... Cela accéléra la mise au point du premier vaccin issu du génie génétique par l'équipe de Pierre Tiollais [16.29 , 16.30], qui faisait produire le précieux Ag HBs par des cellules de mammifères (cellules ovariennes de Hamster, ou CHO). Les vaccins génétiques obtenus produits par les CHO ou des levures *Saccharomyces cerevisiae* ont remplacé depuis 1986 en France le vaccin plasmatique Maupas [16.11].

En 1997, l'hypothèse d'une possible prévention des hépatocarcinomes par une vaccination anti-hépatite B est confortée par l'étude réalisée par Chang *et al.* [16.31] à Taïwan, montrant en 10 ans une réduction de moitié des cancers du foie des sujets âgés de 6 à 14 ans (*fig. 16.5*).

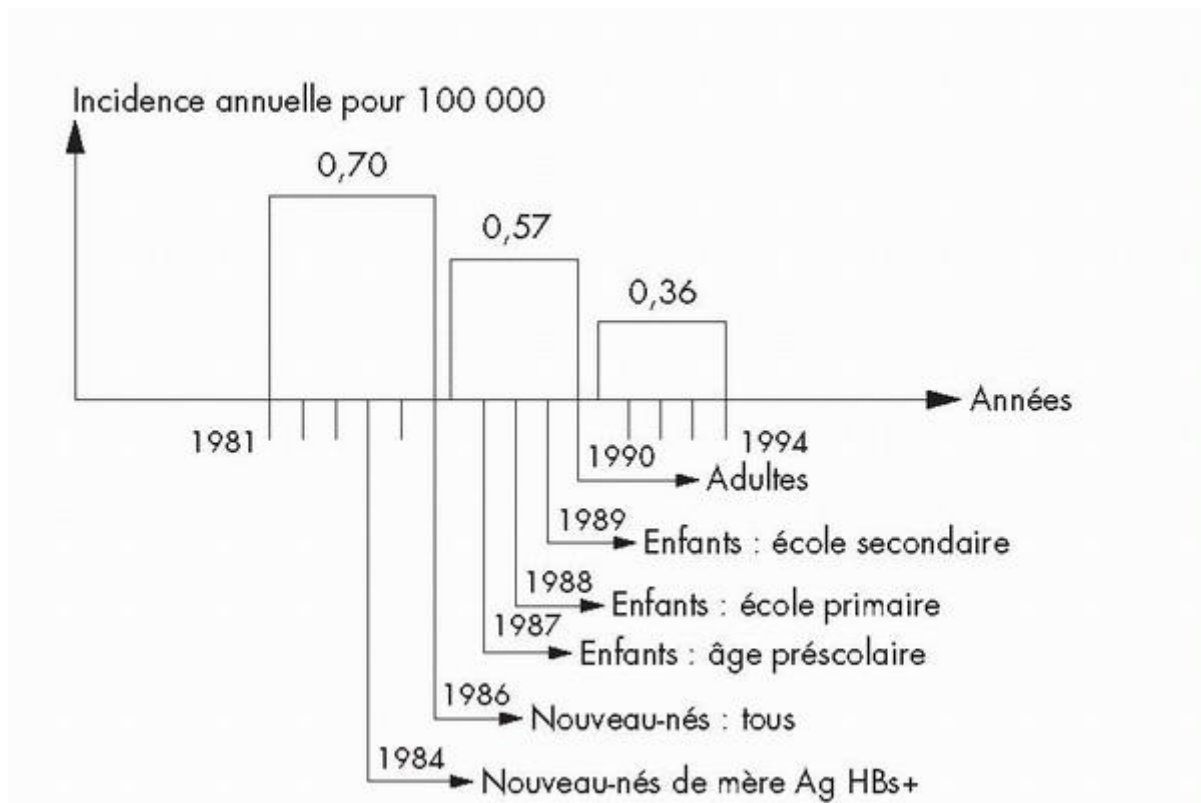


Figure 16.5 Évolution de l'incidence annuelle des hépatocarcinomes à Taïwan en fonction des mesures vaccinales (d'après Denis et Treppe [16.11])

C Vaccination contre l'hépatite B en France

1 Grandes dates

Le vaccin avait initialement été proposé au personnel de santé et à certains groupes de patients, puis il a vu ses indications élargies à toutes les personnes à haut risque de contamination, notamment aux enfants nés de mères porteuses de l'Ag HBs (dépistage instauré en 1992)...

Parallèlement, une meilleure connaissance des modes de transmission du virus, notamment sur le mode sexuel (homosexuels masculins, hétérosexuels), a fait étendre la vaccination aux familles de porteurs d'Ag HBs, aux sujets ayant des partenaires sexuels multiples, aux consultants pour MST, aux usagers de drogues par voie intraveineuse, puis à tous les adolescents.

Parallèlement, le schéma vaccinal initial (1981), qui comportait 3 injections suivies d'un rappel à 1 an (dit 0-1-2-12), s'est trouvé allégé, comportant seulement 3 injections (0-1-6) en 1994; de même, le rappel ultérieur initialement prévu 5 à 10 ans après les injections initiales n'est plus apparu nécessaire chez les sujets répondeurs (hormis certaines catégories professionnelles). En effet, restaient protégées non seulement les personnes ayant un titre d'anticorps sériques anti-HBs ≥ 10 UI/L mais probablement tous les répondeurs même n'ayant plus d'anticorps détectables, grâce à la mémoire immunitaire [16.11] (*tab. 16.1*). Cette vaccination «raccourcie» (0-1-6) permettait la vaccination sur une seule année scolaire.

Tableau 16.1 Durée de la protection postvaccinale liée à la persistance d'un taux sérique d'anti-HBs protecteur

Taux Ac (UI/L au pic)	Recul postvaccinal (ans)					
	5	10	15	20	30	40
100	< 10					
500	> 10	> 10	> 10	< 10		
1 000	> 10	> 10	> 10	> 10	< 10	
2 000	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

La persistance à long terme des anticorps anti-HBs postvaccinaux dépend des taux (UI/L) atteints au pic après la vaccination.

Il est rapidement apparu, en France comme aux États-Unis, zones d'incidence moyenne, que la seule vaccination des groupes à haut risque (professionnels de santé, nouveau-nés de mères Ag HBs positives) n'aurait comme impact, au bout de 25 ans, qu'une réduction de 10% des cas d'hépatite B. Pour obtenir une réduction d'au moins 90% de ces hépatites sur un quart de siècle, il a été démontré à partir de modèles mathématiques [16.32] qu'il fallait vacciner simultanément les groupes à haut risque, les jeunes adolescents et les nourrissons (*fig. 16.6*) afin de prévenir tous les modes de transmission.

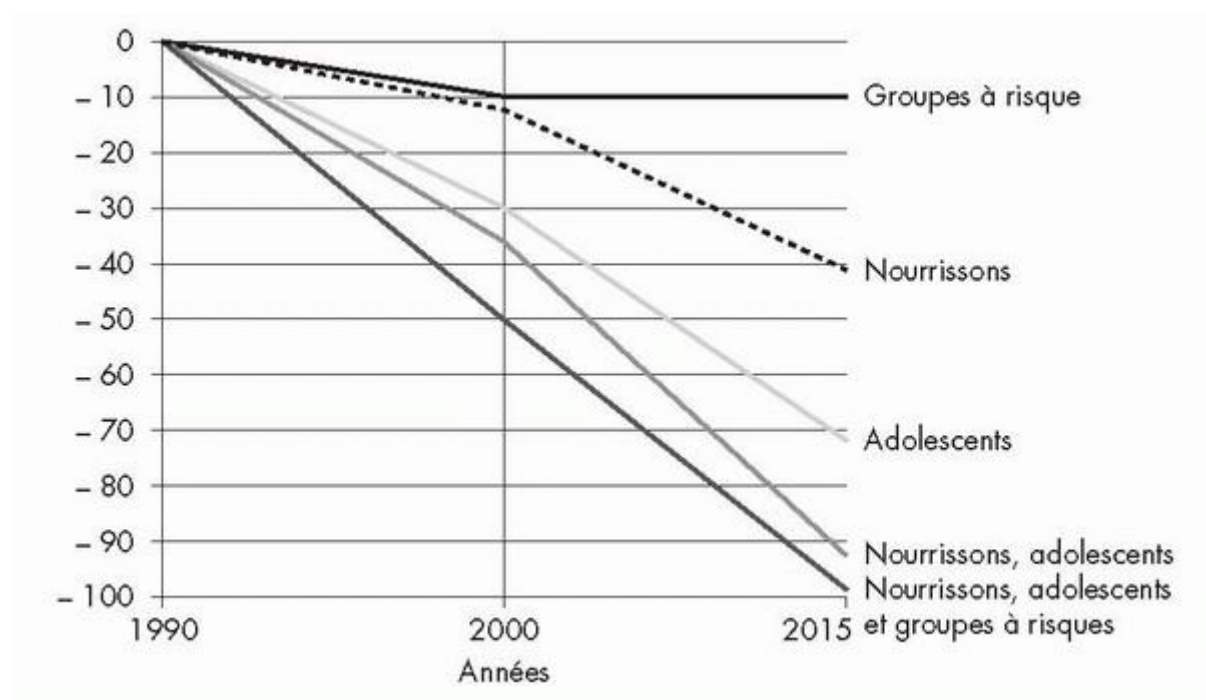


Figure 16.6 Réduction (en %) estimée des cas d'hépatite B attendue des différentes stratégies vaccinales (adapté de Margolis *et al.* [16.32])

Ce constat, allant dans le sens de l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé d'une vaccination universelle, a entraîné de nouvelles recommandations, avec notamment institution en milieu scolaire de la vaccination de tous les préadolescents en classe de 6^e et rattrapage pour les adolescents. Cette campagne visant les préadolescents/adolescents a atteint son objectif, mais la vaccination a débordé les groupes cibles, et des adultes sans risque particulier ont reçu le vaccin à cette occasion. Les principales dates charnières de la vaccination contre l'hépatite B en France figurent dans le *tableau 16.2* .

Tableau 16.2 Les grandes dates de la vaccination contre l'hépatite B en France

30 mars	1981	AMM du premier vaccin contre l'hépatite B d'origine plasmatique: schéma 0-1-2-12
15 juin	1982	Recommandation vaccinale chez le personnel de santé (circulaire DGS: Pr J. Roux)
19 décembre	1984	Remboursement par la Sécurité sociale. Les recommandations s'élargissent aux MST, aux voyageurs, à l'entourage familial
18 janvier	1991	Vaccination obligatoire pour le personnel de santé des collectivités
14 février	1992	Dépistage de l'Ag HBs obligatoire au 6 ^e mois de grossesse
Janvier	1993	Immunisation vaccinale contre l'hépatite B pour les élèves exposés à des risques de contamination pendant leurs études
Février	1993	Immunisation vaccinale contre l'hépatite B pour le personnel de l'éducation nationale exposé à des risques de contamination dans le cadre de leur activité professionnelle
Décembre	1993	Recommandation de la vaccination contre l'hépatite B chez les voyageurs en zone de haute endémicité (calendrier des vaccinations)
29 décembre	1994	Campagne nationale de vaccination. Généralisation du remboursement par la Sécurité sociale
17 octobre	1994	Autorisation d'un vaccin avec un schéma 0-1-6
5 décembre	1994	Lancement de la campagne de l'Éducation nationale: vaccination gratuite des élèves de 6 ^e
10 janvier	1995	Intégration du vaccin contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal avec indications pour nourrissons et adolescents

Une nouvelle facilité d'emploi avec la commercialisation en France en 2002 des vaccins combinés hexavalents devrait favoriser l'accès des nourrissons à cette vaccination sans injections supplémentaires...

Les avis récents du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France inclus dans le calendrier vaccinal 2004 [16.33] recommandent (pour l'hépatite B) la vaccination systématique de tous les enfants avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination des nourrissons, ainsi que la vaccination des groupes à risque, selon un schéma vaccinal en 3 injections, type 0-1-6. Pour les nourrissons, on peut utiliser un vaccin combiné hexavalent (diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* b, hépatite B), incluant l'hépatite B à 2, 4 et 16 mois, le vaccin pentavalent (sans vaccin hépatite B) étant utilisé seul à 3 mois.

Insensiblement, la stratégie vaccinale avait changé. «Bien plus qu'une simple extension des indications validées du vaccin jusqu'à cette date [1995], ces mesures marquaient le passage d'une politique d'immunisation sélective des sujets exposés à une politique de vaccination de masse des (pré)adolescents et des nourrissons, «fer de lance» d'une stratégie de vaccination universelle, préconisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).» [16.34].

2 Difficultés rencontrées pour atteindre l'objectif

Si, sur le plan théorique, la politique vaccinale contre l'hépatite B était en France cohérente, l'extension de la vaccination avec comme objectif l'obtention d'un taux de couverture satisfaisant (supérieur à 90%) pour les populations cibles a été limitée, du fait:

- de difficultés administratives: vaccination initialement conseillée mais non obligatoire pour les professionnels de santé, prise en charge du coût des vaccinations des professionnels par les établissements, difficultés et hétérogénéité des remboursements pour les non-professionnels de santé selon les caisses, coût des vaccins hexavalents...;
- de polémiques quant à la nature et l'origine du vaccin: nature plasmatisée du vaccin suspectée dans la décennie Sida, plasmas venant des États-Unis (1985)... ou quant à la tolérance avec des attaques du fait d'effets indésirables attribués au vaccin, mais dont on ne savait s'ils relevaient de liens de causalité ou de coïncidences. Ces polémiques ont fait suspendre la vaccination en milieu scolaire, laissant le soin aux familles de faire vacciner l'enfant dans le cadre d'un entretien singulier avec le médecin traitant.

La médiatisation des effets indésirables a commencé en 1994 pour les atteintes démyélinisantes centrales, en 1997 pour l'hydroxyde d'aluminium et la myofasciite à macrophages, et en 1999 pour le thiomersal. Au nom du principe de précaution, la suspension de la vaccination anti-hépatite B en milieu scolaire

a non seulement entraîné un ralentissement de la vaccination, mais aussi jeté un certain discrédit sur celle-ci, y compris chez les professionnels de santé, et retardé la vaccination des populations cibles telles que les nourrissons. Ces différents éléments entravant la diffusion de la vaccination expliquent la courbe de vente des vaccins en France (fig. 16.7).

On peut considérer que, fin 2002, près de 30 millions de Français ont été vaccinés, dont 10 millions d'enfants de moins de 15 ans et 2,4 millions de nourrissons.

Les réunions de consensus Inserm/Anaes des 10-11 septembre 2003 et du 9 novembre 2004, prenant en compte une publication très médiatisée, n'ont pas remis en cause le dépistage des femmes enceintes porteuses de l'Ag HBs et la sérovaccination de leurs enfants (renforcés par la circulaire de la DGS du 10 novembre 2004), la vaccination des nourrissons et des préadolescents/adolescents pour lesquels tolérance et immunogénicité du vaccin sont excellents, pas plus que la vaccination des groupes à risque.

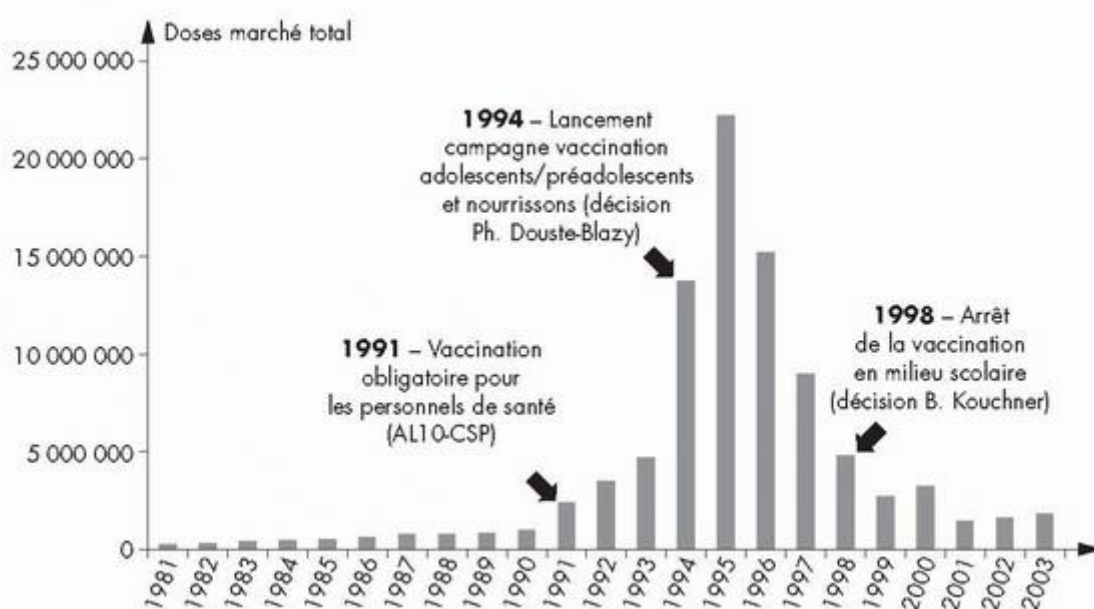


Figure 16.7 Chronologie de la vente du vaccin contre l'hépatite B en France

D Vaccins: immunogénicité et protection

1 Vaccins contre l'hépatite B

Ils sont à base de l'antigène d'enveloppe (Ag HBs) du virus de l'hépatite B. Le vaccin d'origine plasmatique a été remplacé par des vaccins obtenus par génie génétique permettant de s'affranchir d'une source d'origine humaine. Le gène S, associé ou non au pré-S, a été cloné et exprimé dans des levures *Saccharomyces cerevisiae*, ou dans des cellules ovariennes de hamster (CHO), l'avantage théorique des cellules CHO étant de permettre une glycosylation de la protéine. Différents vaccins sont commercialisés en France. Leurs caractéristiques sont regroupées dans le *tableau 16.3* .

Tableau 16.3 Différents vaccins contre l'hépatite B commercialisés en France

Nom	Contenu Produits des gènes	Concentration Ag HBs	Vecteur	Cible
Engerix B**	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Nourrissons, enfants, adolescents < 15 ans
Engerix B**	S	20 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes
Gen Hevac B*	S + pré-S	20 µg	Cellules ovariennes de hamster	Nourrissons, enfants, adultes
HB Vax DNA*	S	5 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Nourrissons, enfants, adolescents < 15 ans
HB Vax DNA*	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes
HB Vax DNA*	S	40 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Patients dialysés
Twinrix** (vaccin VHA + VHB)	S	10 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Nourrissons, enfants, adolescents < 15 ans
Twinrix** (vaccin VHA + VHB)	S	20 µg	<i>S. cerevisiae</i>	Adultes

* Avertis Pasteur MSD.

** GSK.

a Site d'injection

Il est recommandé d'injecter le vaccin par voie intramusculaire dans la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants en bas âge, dans la région deltoïdienne chez les enfants, les adolescents et les adultes.

b Rythme des injections

Deux protocoles ont été longtemps opposés, un schéma «à la française», avec 3 injections distantes de 1 mois, rappel après 1 an (schéma dit 0-1-2-12) et un

schéma «anglosaxon», avec 2 injections initiales distantes de 1 mois, et rappel au bout de 6 mois (schéma dit 0-1-6).

Depuis 1998, le schéma 0-1-6 est recommandé en France, sauf si l'on souhaite obtenir une immunisation rapide, auquel cas le schéma 0-1-2-12 est préconisé.

2 Immunogénicité

Le pouvoir immunogène du vaccin peut être évalué par dosage des anticorps anti-HBs. Quel que soit le schéma vaccinal, on peut considérer qu'une réponse protectrice est obtenue chez plus de 90%, voire 95% des vaccinés nouveau-nés de mères Ag HBs-positives ou négatives, des nourrissons, des adolescents et des adultes jeunes. Les facteurs de moindre réponse sont maintenant bien cernés, l'âge supérieur à 30-40 ans, mais aussi le sexe masculin. D'autres éléments interviennent défavorablement tels l'obésité, le tabagisme, l'immunodépression.

Même si l'on admet généralement qu'un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/L est considéré comme protecteur, il faut rappeler qu'il n'existe pas de titre absolu conférant une protection.

3 Protection

L'efficacité de la vaccination a été vérifiée dès 1976. Il a été prouvé que le vaccin permettait de prévenir très efficacement toutes les infections par le VHB, hépatites aiguës et portage chronique chez les sujets ou patients à haut risque. Ainsi, on a assisté à une quasi-disparition des hépatites B chez les professionnels de santé en France (*fig. 16.8*). Au niveau des populations vaccinées, on a obtenu, en fonction du taux de couverture (66 à 96%), des réductions du portage chronique allant de 69% à 100% (moyenne de 87%), comme cela ressort sur la *figure 16.9* , adaptée de la revue de Mahoney [16.11].

Initialement, on avait, faute de recul, considéré qu'il y avait lieu de recommander des rappels tous les 5 ans après la vaccination complète initiale; maintenant, on sait à partir de plusieurs analyses de la littérature que:

- la durée de la protection conférée par la vaccination d'un sujet immunocompétent dépasse 10 ans (*tab. 16.4*);
- la disparition des anti-HBs ou leur passage en dessous du seuil de 10 UI/L n'entraîne pas une perte de la protection (*tab. 16.5*);
- en dehors de situations de contaminations massives, les sujets correctement vaccinés (nourrissons, enfants, adolescents, adultes jeunes), sans facteurs de moindre réponse, peuvent probablement être considérés comme protégés définitivement.

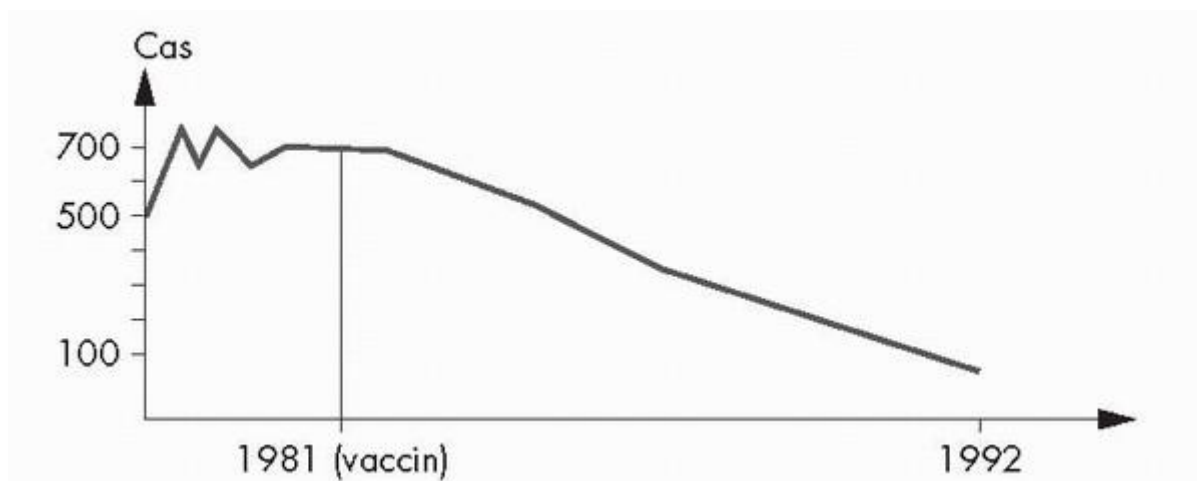


Figure 16.8 Évolution des hépatites B chez les professionnels de santé en France entre 1978 et 1992 (source: Régime général de la Sécurité sociale)

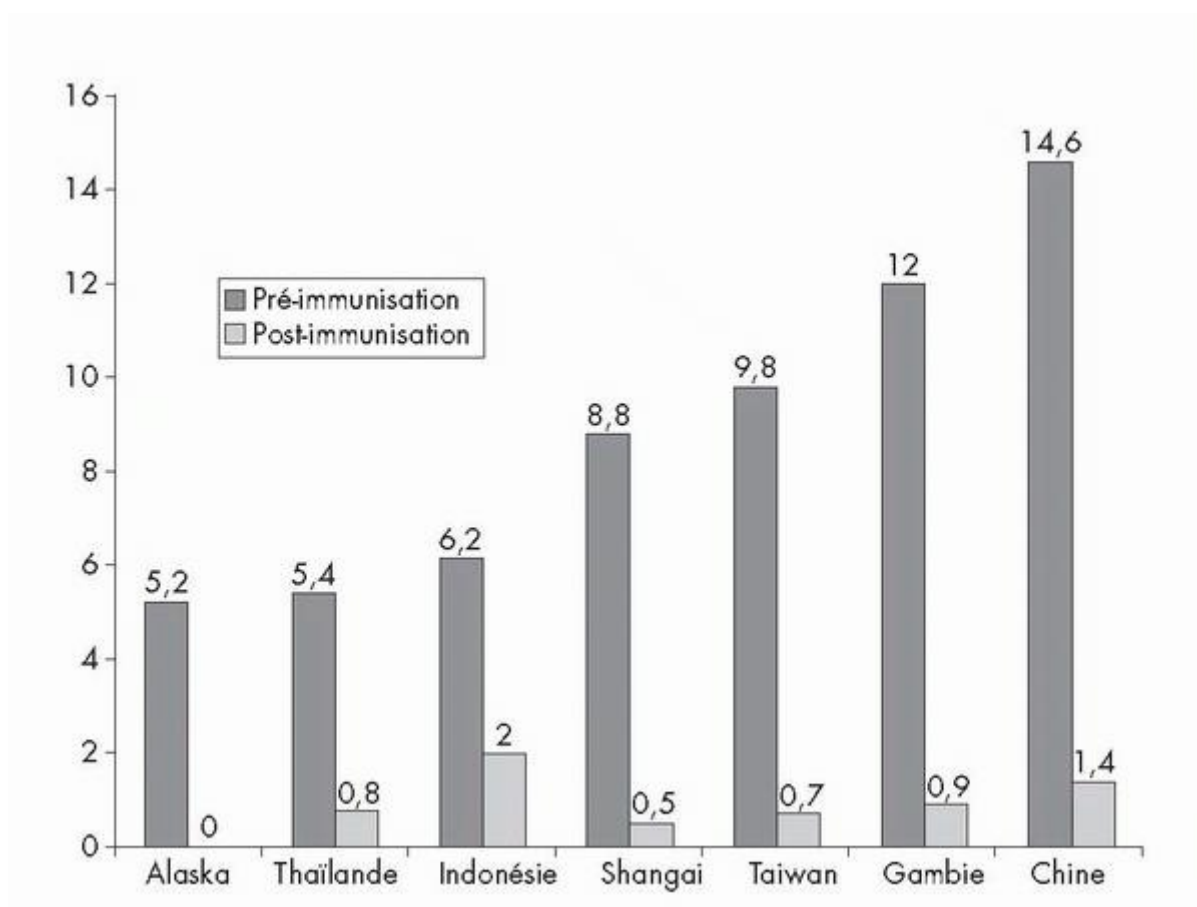


Figure 16.9 Prévalence de l'Ag HBs avant et après introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans des régions à haut risque

Tableau 16.4 Durée de la protection conférée par la vaccination anti-VHB chez l'adulte au cours du temps (d'après Mahoney)

Groupe	Durée du suivi	Perte des Ac anti-HBs (%)	Incidence de l'infection (%)	Chronicité (%)
--------	----------------	---------------------------	------------------------------	----------------

Professionnels de santé	11 ans	31	0	0
Professionnels de santé	5 ans	21	1,2	0
Homosexuels masculins	10 ans	55	6,3	0
Militaires	6 ans	45	2,1	0
Étudiants en médecine	5 ans	19	1	0
Eskimos	10 ans	24	1,1	0

La recommandation de suppression des rappels systématiques (tous les 5 ans) ne s'applique pas aux professionnels de santé et aux insuffisants rénaux chroniques dialysés pour lesquels l'absence d'anticorps à un titre supérieur ou égal à 10 UI/L doit faire recommander une revaccination.

E Taux de couverture vaccinale

Afin de pouvoir évaluer une politique vaccinale, il faut disposer de sources fiables concernant la place de la maladie à prévenir dans la population (incidence, prévalence, portage chronique), qu'il s'agisse de populations générales ou de populations à risque. Il faut que les données chiffrées puissent être suivies dans le temps afin de juger de l'impact de la vaccination sur l'histoire naturelle de la maladie. Il faut également disposer d'informations sur le taux de couverture vaccinale au cours du temps dans la population générale et dans les groupes cibles à risque. Or dans ce domaine, il existe peu de sources concernant le taux de couverture par le vaccin contre l'hépatite B en France, du moins de données officielles fournies par les structures nationales de santé.

Tableau 16.5 Protection conférée par la vaccination anti-VHB chez l'enfant au cours du temps (d'après Mahoney)

Groupe	Durée du suivi	Perte des Ac anti-HBs (%)	Porteurs chroniques (%) (Ag HBs+)	Infections (%) (anti-HBc+)
Nouveau-nés de mère Ag HBe+				
États-Unis	4-11 ans	12	0	6,7
Chine	9 ans	48	2,3	
Chine	5 ans	17	2	
Taïwan	6 ans	3	0	
Taïwan	5 ans	9	0,4	
Nourrissons				
Sénégal	10 ans	ND	< 2,7	2,1

Chine	8 ans	39	1,8
Venezuela	6 ans	29	0

ND: non disponible.

1 Population générale

Une enquête transversale menée en Corse en 1996 faisait état d'un taux de couverture de 25% chez les enfants de 2 ans [16.35]. Une enquête menée en Seine-Saint-Denis en 1997-1998 [16.35] chez les adolescents (moyenne d'âge: 15 ans) montrait que 78,7% d'entre eux avaient reçu une vaccination complète et 9,3% une vaccination partielle. De même, une enquête transversale de couverture vaccinale portant sur les élèves de 5^e réalisée sur 7 régions (Aquitaine, Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées, Nord-Pas-de-Calais, PACA, Picardie, Rhône-Alpes) faisait état en 1995, selon les départements pour ces élèves cibles, d'une couverture entre 74 et 83%. Une estimation de la couverture vaccinale hépatite B, réalisée à Paris [16.35] en centre de bilan de santé en 1997, faisait état, respectivement aux âges de 10 mois, 2 ans et 4 ans, d'une vaccination complète de 20,7%, 34,6% et 47,6%, et d'une vaccination en cours de 21,4%, 15,7% et 13,5%, les taux de couverture allant en décroissant selon que la vaccination était suivie en PMI, par un pédiatre ou par un généraliste. Une enquête réalisée au début de l'année 2001 et portant sur une population française adulte de 6 269 patients (âge moyen de 44 ± 15 ans), également répartie entre hommes et femmes, fait état d'un taux de couverture vis-à-vis du vaccin antihépatite B de 57% [16.35]. Des variations géographiques ont été observées, le taux de couverture allant de 52,4% dans le Centre, à 61,9% en Ile-de-France. Les chiffres issus de l'enquête conduite par l'ORS de Franche-Comté en 1997 portant sur 1 000 patients montrent des taux de 40% pour les 25-34 ans, de 24% pour les 35-54 ans et de 8% pour les 55 ans et plus.

Les données les plus exhaustives et portant sur toutes les tranches d'âge proviennent d'enquêtes Sofres médical qui ont été réalisées à la demande des laboratoires GSK [16.34 , 16.35 , 16.36]. La population de référence de ces enquêtes est la population française, avec un échantillon de départ constitué de 20 000 foyers représentatifs, recrutés et pondérés suivant la méthode des quotas (sexe, âge, profession du chef de famille, stratification par région et catégorie d'agglomération). Le taux de couverture (vaccinations incomplètes comprises) selon la campagne de 1994-1995 [16.34] variait très sensiblement d'une tranche d'âge à l'autre: il était de 65% chez les adolescents (13-15 ans) et chutait à 24% chez les 0-12 ans; chez l'adulte, il diminuait proportionnellement à partir de 20 ans.

Les préadolescents et les nourrissons avaient fait l'objet d'un examen plus détaillé lors de cette campagne, qui rapportait (toutes vaccinations confondues complètes ou incomplètes):

- un taux maximal de 76% chez les 12 ans grâce à leur immunisation

- systématique dans le cadre scolaire lors de la rentrée 1994;
- un rattrapage des adolescents (13-15 ans) qui n'avaient pu bénéficier de la primovaccination en classe de 6^e (taux de couverture de 65%);
- un résultat très insuffisant chez les nourrissons, avec un taux de couverture de 14% à 2 ans.

Grâce à ces enquêtes, on dispose de données annuelles allant de 1993 au début de 2002 qui permettent une surveillance du taux de couverture des vaccinations complètes (3 doses) par tranche d'âge au cours du temps. La même enquête Sofres reconduite en avril 2002 a porté sur plus de 50 000 personnes, avec un taux de retour de 70,3%, soit un nombre de questionnaires retenus concernant 30 790 individus. On peut faire la part, pour les différentes tranches d'âge, des taux de couverture chez les sujets ayant reçu au moins 1 injection et chez ceux qui ont eu une vaccination complète (3 doses) (fig. 16.10 et 16.11). Un pic apparaît chez les 19-24 ans, avec 47,3% de vaccinations complètes et 71,5% des sujets ayant reçu au moins une injection; chez les moins de 13 ans, on observe 23,3% de vaccinations complètes et 35,6% ayant reçu au moins une injection, ce qui correspond à une chute brutale par rapport aux enquêtes antérieures. Une autre source reposant sur une analyse des carnets de santé (DRESS) avait montré que cette chute du taux de couverture concernait aussi les nourrissons de 2 ans, ce taux étant passé de 27,5% en 1998 à 23,9% en 1999, chute corrélée avec l'impact médiatique induit par l'arrêt de la vaccination en classe de 6^e, mais ce taux est remonté à 26,0% en 2000 et à 28,0% en 2001.

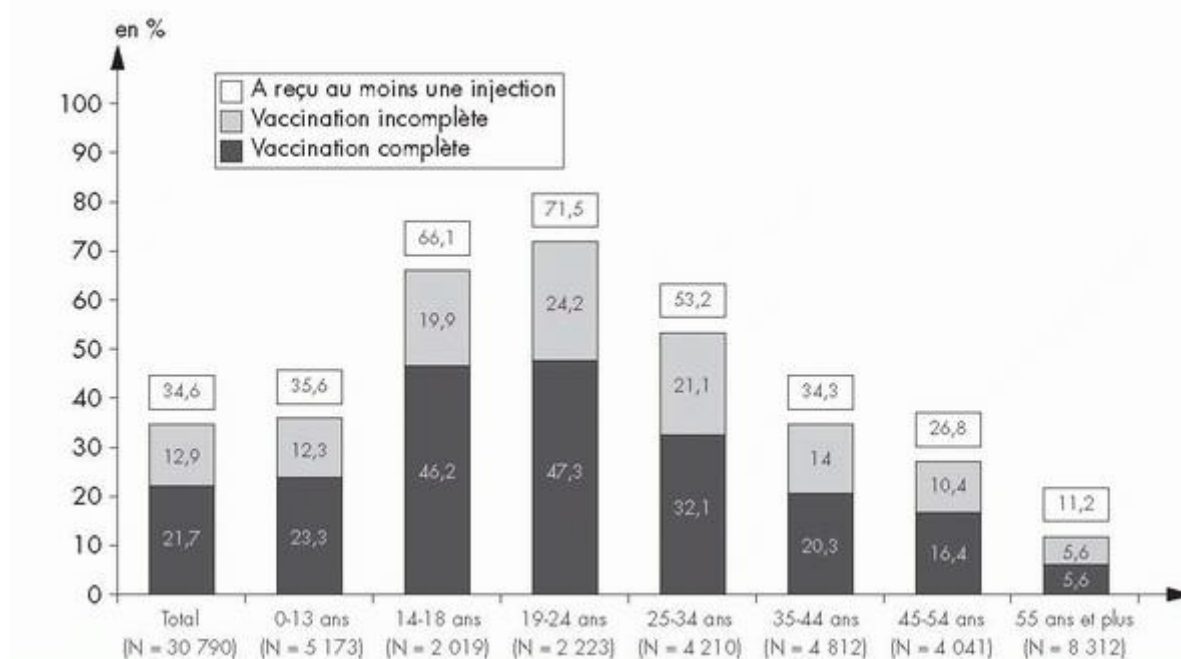


Figure 16.10 Taux de couverture de la vaccination contre l'hépatite B en France par tranche d'âge sur l'ensemble de la population

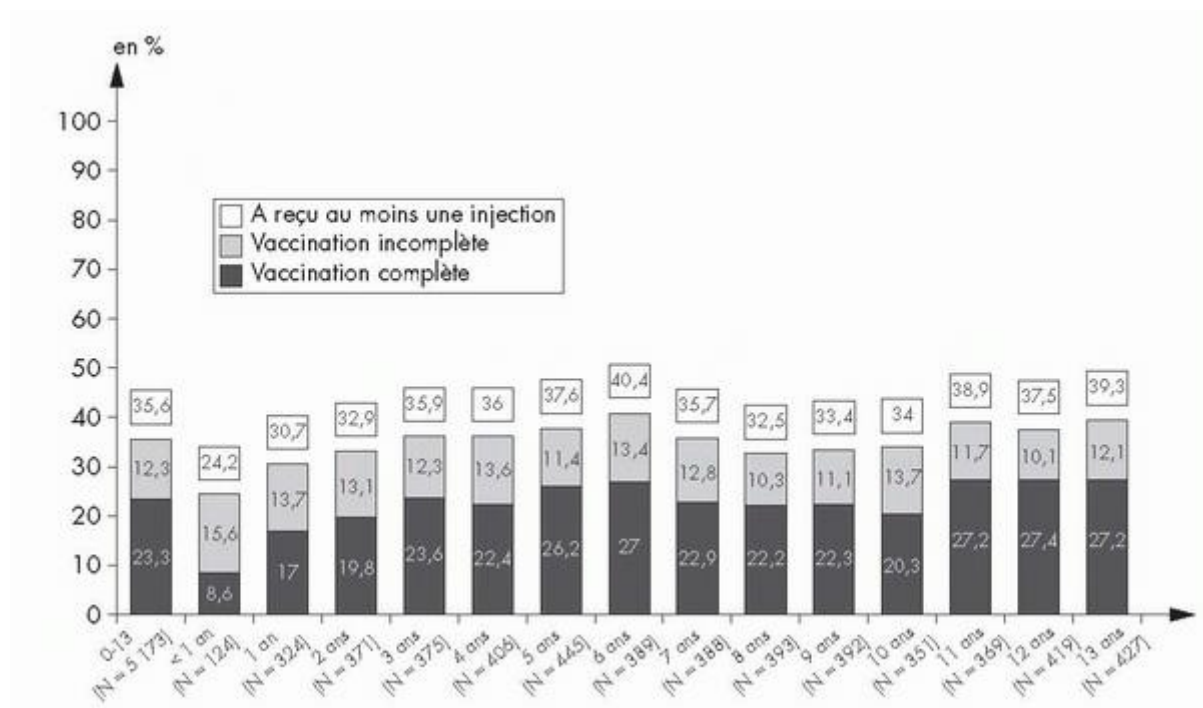


Figure 16.11 Taux de couverture de la vaccination contre l'hépatite B en France détaillée pour la tranche d'âge de 0 à 13 ans

Dans la dernière enquête Sofres 2002, on constate que chez les nourrissons, les taux de couverture restent faibles, avec un peu moins de 20% des enfants de 1 an complètement vaccinés et un tiers ayant reçu une injection...

Le taux de couverture global (3 doses, tous âges confondus), qui était de 3,1% en 1993 et de 10,2% en 1995, dépasse 20% depuis 1999, atteignant en 2002 21,7%.

2 Femmes enceintes

Les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs sont à très haut risque de contamination. Le dépistage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes a été institué en France en février 1992. L'instauration d'une sérovaccination chez les nouveau-nés de mères porteuses du virus devait permettre de prévenir en France chaque année de 725 à 1 500 portages chroniques chez les enfants [16.37].

Malheureusement, à la lumière d'une étude conduite en Haute-Vienne, il apparaît qu'un pourcentage non négligeable de femmes enceintes ne bénéficient pas d'un dépistage systématique lors de chaque grossesse (26%) et que parmi les nouveau-nés de mères Ag HBs-positives, 2 sur 5 n'ont pas bénéficié de cette sérovaccination [16.37]. On ne peut extrapoler ce sondage au reste de la France mais ces données alarmistes doivent inciter à la prudence quant à l'évaluation des acquis et justifient le renforcement de l'information, d'autant plus que des cas ponctuels (Bordeaux, Paris, Saintes...) d'hépatites gravissimes voire mortelles, ayant parfois nécessité des greffes hépatiques, survenant chez des nouveau-nés de mères Ag HBs-positives et ayant échappé au dépistage, viennent d'être rapportés.

Quoi qu'il en soit, en Limousin on assiste chez les femmes enceintes d'origine française, suivies sur une longue période (1984-1999), à une diminution de la prévalence de l'Ag HBs, peut-être imputable à la vaccination au cours des années antérieures [16.26 , 16.37]. Cette constatation ne vaut pas pour les femmes d'origine étrangère. Ainsi, en France, selon les départements, les femmes enceintes immigrées représentent de 13 à 47% de l'ensemble des femmes enceintes... Dans une étude multicentrique [16.11], les femmes enceintes nées hors de France représentent 24% de toutes les grossesses, mais 84,5% des femmes Ag HBs-positives. Il est évident qu'il est essentiel de prévoir une vaccination de rattrapage pour les personnes impliquées dans ce flux migratoire.

3 Autres groupes

Nous nous sommes volontairement limités à une analyse des taux de couverture intéressant les pédiatres et les enfants. Une revue détaillée des taux de couverture des professionnels de santé et d'autres groupes à risque (usagers de drogues, MST, prisonniers) a été récemment publiée par l'un d'entre nous [16.35].

F Conclusion

La politique nationale est cohérente, elle privilégie, comme cela a été rappelé dans le calendrier vaccinal et à l'occasion des conférences de consensus de 2003 et 2004, la vaccination des nourrissons, un rattrapage pour tous avant 13 ans, la vaccination à la naissance des nouveau-nés de mères porteuses du virus et la vaccination des groupes à risque (professionnels de santé...); mais les résultats sont souvent décevants puisqu'à titre d'exemple, en 2002, seulement 28% des nourrissons de 2 ans ont reçu une vaccination complète alors que dans la plupart des pays qui se sont engagés dans une politique de vaccination universelle des nourrissons, le taux de couverture atteint 90%.

Il est donc nécessaire de mener à bien la vaccination contre l'hépatite B en France, en s'en tenant à des objectifs clairs... grâce à une politique volontariste.

Enfin, il faut également, ce qui n'a pas été suffisamment souligné à ce jour, mettre en place une politique active de dépistage des porteurs du virus B (hépatites aiguës et chroniques) et de pratiquer une vaccination de rattrapage dans les populations immigrées (enfants et adultes) venant de zones de moyenne ou forte endémie et chez les sujets en contact avec ces populations.

Une attention particulière doit être portée aux populations des Dom-Tom, car si la Réunion comme l'Hexagone correspondent à une zone de faible endémie, Guadeloupe, Martinique, Guyane présentent une endémicité intermédiaire et Polynésie, Mayotte et Nouvelle Calédonie sont des zones de forte endémie.

Il faut rappeler que la vaccination contre l'hépatite B a montré une efficacité remarquable, qu'elle a permis une quasi-disparition des hépatites B chez les professionnels de santé et a entraîné un très net recul des hépatites chez les patients à risque et chez les nouveau-nés de mères Ag HBs-positives. Les polémiques récentes ne doivent en aucun cas remettre en question la vaccination des professionnels de santé; une diminution de la couverture

vaccinale chez les sujets exposés entraînerait inmanquablement, du fait de la très grande contagiosité du virus, une reprise des hépatites B professionnelles et exposerait à nouveau les patients à risque.

Selon le CDC des États-Unis, les hépatites B arrivent en termes de mortalité en tête de toutes les maladies évitables par vaccination au niveau mondial. Dans les populations du Sud-Est asiatique, des États-Unis, et plus près de nous en Italie, la vaccination a permis de faire chuter très nettement à court terme les hépatites B dans la population générale; les vaccinations contre l'hépatite B élargies à une large proportion de la population sont licites en termes de stratégie. Enfin, il faut souligner le fait que le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin anticancéreux qui ait prouvé son efficacité. On peut s'attendre, au niveau mondial, à ce que la vaccination entraîne une diminution des hépatocarcinomes.

Tous ces éléments font que, tant au niveau national qu'au niveau mondial, l'effort vaccinal entrepris contre l'hépatite B ne doit pas être ralenti mais au contraire amplifié.

II Vaccin contre l'hépatite B et affections aiguës démyélinisantes, dont la sclérose en plaques

A Pourquoi cette polémique est-elle franco-française?

1 Contexte

C'est en France qu'a été mis au point un des premiers vaccins contre l'hépatite B, en 1976. Son AMM a été obtenue en 1981.

En 1982, les professionnels de santé sont vaccinés et, dès 1984, le vaccin est remboursé par la Sécurité sociale et ses indications élargies aux populations à risque. En 1991, le vaccin devient obligatoire pour les professionnels exposés. Le dépistage de l'antigène HBs est systématique au 6^e mois de grossesse dès 1992, et le remboursement du vaccin est généralisé en 1994. Un programme de vaccination en 3 doses (0-1-6) est alors développé chez les préadolescents en classe de 6^e. En 1995, la vaccination est recommandée chez les nourrissons et les préadolescents en France, cependant sa diffusion a été très large et n'a touché que peu les populations cibles. Plus de 75 millions de doses de vaccin avaient été vendues fin 1997 en France. Le taux de couverture vaccinale des nourrissons n'a jamais dépassé les 30%. La campagne des adolescents a été bien suivie puisque 75% d'entre eux ont été vaccinés dans les années 1994-1998 mais ce sont surtout les jeunes adultes, de 20 à 40 ans, qui se sont fait vacciner. C'est dans cette tranche d'âge que se révèle la sclérose en plaques (SEP). À la suite de notifications d'épisodes démyélinisants chez des sujets récemment vaccinés transmises à l'Agence du médicament, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place et complétée par des études épidémiologiques cas-témoins.

Le 1^{er} octobre 1998, le ministre de la Santé suspend la vaccination en milieu scolaire en raison de l'impossibilité d'instaurer un dialogue singulier entre le médecin et la famille des enfants dans le cadre de la médecine scolaire.

On estime à l'heure actuelle qu'environ 33 millions de personnes ont été vaccinées en France (plus de 98 millions de doses vendues tous vaccins contre le VHB confondus), dont environ 10 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (3,1 millions de nourrissons).

L'évolution des chiffres de vente montre une décroissance de la vaccination de 1995 à 1999, puis une stabilisation aux alentours de 2,5 millions de doses vendues par an les 6 années suivantes. Le chiffre de l'année 2005 est estimé à 2,2 millions de doses vendues, comme l'année précédente, soit environ 750 000 personnes vaccinées sur la base de 3 injections vaccinales. L'estimation du nombre d'enfants âgés de 15 ans ou moins vaccinés en 2005 est de 360 000, dont 280 000 nourrissons.

2 Organisation de la pharmacovigilance en France

Il existe un réseau national de 31 centres régionaux de pharmacovigilance chargés du recueil et de la validation des effets secondaires médicamenteux notifiés par les médecins ou d'autres professionnels de santé, et qui peuvent être imputés à un médicament ou à un vaccin. Ces données de pharmacovigilance sont centralisées au niveau de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et analysées par sa Commission nationale de pharmacovigilance. La surveillance du profil de sécurité d'emploi des médicaments/vaccins tant sur le plan national qu'à l'échelon international est basée sur une étroite collaboration de l'Afssaps avec les autres États membres de l'union européenne via l'Agence européenne de l'évaluation du médicament (EMA), mais également avec d'autres instances de santé telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou la *Food and Drug Administration* (FDA).

Le système national de pharmacovigilance est fondé sur une notification spontanée des effets indésirables. Bien que cette méthode de recueil passif représente un outil économique efficace pour la détection de signaux, elle ne permet pas d'éviter le phénomène de sous-notification. Ce type de recueil favorise le rapport relevant d'associations temporelles fortuites et ne suffit pas, le plus souvent, à mettre en évidence une relation de cause à effet pour les phénomènes peu fréquents d'où l'intérêt des études épidémiologiques.

L'enquête de pharmacovigilance mise en place au mois de juin 1994 a été réalisée suivant une méthodologie précise: les observations de démyélinisation ont été validées par un ou plusieurs experts neurologues suivant des critères reconnus au plan international. À partir de 1998, l'association des malades (REVAHB: Réseau vaccin hépatite B) a transmis ses propres cas à l'AFSSAPS et ceux-ci ont été validés selon le même processus.

Trois hypothèses ont été évoquées:

- la coïncidence, compte tenu du grand nombre de doses administrées et de la relative fréquence de la sclérose en plaques, dont la prévalence est de 50-60/100 000 dans cette tranche d'âge;
- le déclenchement chez des sujets prédisposés, les facteurs de risque étant encore non connus;

- la relation causale directe.

3 Résultats de l'enquête de pharmacovigilance

Entre la mise sur le marché des vaccins contre le VHB et le bilan au 31/12/2002 des cas notifiés au Réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance, aux laboratoires et à l'association de patients REVAHB fait état d'un total de 1 110 cas d'affections démyélinisantes centrales, dont 898 cas de sclérose en plaques (SEP). Respectivement, 43,5%, 79,2% et 94,4% d'entre eux sont survenus dans les 2 mois, 12 mois et 3 ans suivant la vaccination. L'examen des caractéristiques de ces observations de SEP en termes d'âge, de sexe, de forme clinique, de facteurs de risque, de délai d'apparition et de type d'atteinte neurologique ne permet aucunement de les différencier des SEP classiques, ni d'affirmer la responsabilité du vaccin dans leur survenue. Aucun facteur de risque particulier, notamment à type d'antécédents familiaux de SEP, n'est identifié parmi ces cas de SEP survenus au décours d'une vaccination contre l'hépatite B. Aucune relation n'est par ailleurs retrouvée entre le nombre d'injections vaccinales et le risque de survenue d'une SEP dans les suites de la vaccination. Par ailleurs, sur la même période, 102 cas d'affections démyélinisantes périphériques ont aussi été notifiés.

En complément, 103 cas d'affections démyélinisantes centrales et périphériques, dont 94 cas de SEP, ont été notifiés au cours de l'année 2003. La majorité de ces cas sont survenus antérieurement à l'année 2003 [16.38].

Sur l'ensemble des 85 cas colligés en 2005 (82 atteintes démyélinisantes centrales et 3 périphériques), seules 2 observations sont survenues cette même année. Il s'agit de premières poussées de SEP, survenues respectivement 1 mois et 10 mois après l'administration du vaccin. La médiatisation du dossier depuis plus de 12 ans explique le caractère largement rétrospectif de la plupart des observations notifiées depuis 1998.

La mention de SEP familiale apparaît chez 4 patients, soit dans 6% des cas.

Enfin, sur le total de 66 cas de SEP (dont 64 premières poussées) rapportés en 2005, plus de 75% proviennent de l'association de patients REVAHB.

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2005, 5 ont concerné des enfants âgés de 15 ans ou moins (13 à 15 ans). Quatre d'entre eux sont des premières poussées de SEP, ce qui porte le nombre total de SEP survenues chez des enfants de 15 ans ou moins à 41 (dont 39 premières poussées de SEP).

Les 2 atteintes démyélinisantes périphériques concernent 2 cas de syndrome de Guillain-Barré et une polyradiculonévrite chronique, survenus chez des adultes de 29 à 45 ans.

Au total, entre la mise sur le marché des vaccins contre le VHB et le 31 décembre 2005, un total de 1 364 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 1 139 cas de SEP) et 111 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques ont été rapportés [16.39].

Fin 2005 comme fin 2002, il est impossible de conclure à l'existence d'un lien de

causalité entre la survenue d'affections démyélinisantes du système nerveux et la vaccination contre l'hépatite B, sur la base des notifications spontanées recueillies par le système français de pharmacovigilance. Les caractéristiques des observations de SEP notifiées (âge, sexe, tableau clinique, antécédents personnels ou familiaux, données biologiques) ne permettent pas de les différencier des SEP classiquement décrites dans la population générale.

Aux États-Unis, alors que 200 millions de doses de vaccin contre l'hépatite B avaient été administrées, 264 observations de sclérose en plaques et 820 de Guillain-Barré avaient été notifiées selon les données recueillies sur 10 ans (d'après le *Vaccine Adverse Event Reporting System*). Les deux types de pathologies étaient en proportion inverse par rapport aux données françaises, ce qui n'est pas en faveur d'une relation de cause à effet.

Aucun état membre de l'Union Européenne (à l'exception de la France) ni le centre OMS d'Uppsala, dont la banque de données est mondiale, n'a enregistré de signal d'alerte concernant l'existence d'affections démyélinisantes apparues au décours d'une vaccination par le vaccin contre l'hépatite B.

4 Recherche d'un lien de causalité

La mise en évidence d'une relation de causalité s'appuie sur cinq concepts internationalement reconnus:

- la vraisemblance biologique: la sclérose en plaques, considérée comme une maladie auto-immune, serait provoquée par l'Ag HBs. Les différences importantes entre l'incidence par dose des affections centrales et celle des affections périphériques ne sont cependant pas en faveur de cette hypothèse;
- la force de l'association: celle-ci est d'autant plus importante qu'il existe une relation dose/effet. Il n'a pas été observé plus de scléroses en plaques en fonction du nombre de doses reçues. L'effet dose n'est donc pas retrouvé;
- la spécificité de la réponse: les malades atteints de sclérose en plaques et ceux ayant une sclérose en plaques notifiée dans les suites d'une vaccination par le vaccin de l'hépatite B ont des caractéristiques semblables. S'il existe des facteurs de risque, ils ne sont pas apparents et personne n'a pu les mettre en évidence à ce jour;
- la relation temporelle: elle est impossible à mettre en évidence en France car aucune fenêtre temporelle n'a été définie, des événements survenus 4 ans après la vaccination ayant été pris en compte;
- la reproductibilité: aucun autre pays n'a eu un problème équivalent à celui de la France.

B Résultats des enquêtes pharmaco-épidémiologiques

Devant l'insuffisance des données de pharmacovigilance, des enquêtes pharmacoépidémiologiques ont été mises en place en France (*tab. 16.6*).

La première enquête [16.40] cas-témoins, monocentrique, effectuée en France a sélectionné 160 sujets ayant présenté les premiers signes d'un premier événement aigu démyélinisant moins de 6 mois avant la date de la prise en

charge médicale. Les 160 témoins étaient recrutés parmi les patients hospitaliers.

Un autoquestionnaire postal, sujet à un biais de mémorisation, a été utilisé. Un certificat de vaccination a été exigé, ce qui a entraîné une perte importante du nombre de cas: l'étude a porté finalement sur 121 cas et 121 témoins appariés. L'étude donne un OR ajusté à 2 mois de 1,7 (IC 95%: 0,5-6,3), qui est non significatif. Lorsque la période après laquelle le vaccin a été pratiqué est élargie de 2 à 6 mois, l'OR passe à 1,5, et reste toujours non significatif (IC 95%: 0,5-5,3).

Tableau 16.6 Études épidémiologiques: vaccin anti-hépatite B - atteintes démyélinisantes

Auteurs	Type d'étude - Définition - Cas étudiés	Résultats
Touze <i>et al.</i> (1997) [16.40]	Étude cas-témoins «pilote»* 121 cas/121 témoins Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	< 2 mois: OR = 1,7 (0,8-3,7)
Zipp <i>et al.</i> (1998) [16.42]	Cohorte de 134 698 sujets Atteintes démyélinisantes centrales	1 an: RR = 1,0 (0,3-3,0) 2 ans: RR = 1,0 (0,4-2,4) 3 ans: RR = 0,9 (0,4-2,1)
Touze <i>et al.</i> (1998) [16.41]	402 cas/722 témoins* Premières poussées d'atteintes démyélinisantes centrales	0-2 mois: OR = 1,8 (0,7-4,6) 2-12 mois: OR = 0,9 (0,4-2,0)
Abenhaïm <i>et al.</i> (1998) (non publiée)	520 cas/2 505 témoins* ADC et scléroses en plaques	> 2 mois: OR = 1,4 (0,8-2,4) ≤12 mois: OR = 1,6 (0,6-3,9)
Ascherio <i>et al.</i> (2000) [16.43]	192 cas /645 témoins Scléroses en plaques	OR = 0,9 (0,5-1,6) < 2 ans: OR = 0,7 (0,3-1,8)
Confavreux <i>et al.</i> (2000) [16.46]	643 patients Étude de cas en <i>cross-over</i> Risque de poussée de sclérose en plaques	RR = 0,71 (0,4-1,26)
Sadovnick <i>et al.</i> (2000) [16.44]	Cohorte d'enfants Scléroses en plaques	9 cas/288 657 enfants versus 5 cas/289 651 enfants après la campagne
De Stefano <i>et al.</i> (2003)	440 cas/950 témoins Scléroses en plaques	OR = 0,9 (0,6-1,5) < 1 an: 0,8 (0,4-1,8)

[16.45]	Hernan et al. (2004) [16.47]	163 cas/1 604 témoins Scléroses en plaques	1-5 ans: 1,6 (0,8-3,0) > 5 ans: 0,6 (0,2-1,4)
			OR = 3,1 (1,5-6,3)

OR: odds ratio; RR: risque relatif (intervalle de confiance).

* Études réalisées à la demande de l'Afssaps ou financées par elle.

Cette première enquête cas-témoins n'a permis de démontrer ni l'existence, ni l'absence d'une relation de cause à effet entre l'apparition des signes cliniques et la vaccination.

Une seconde étude cas-témoins menée dans 17 centres neurologiques (étude multicentrique française), comportant les mêmes critères de définition (seulement 64% des cas et 71% des témoins ont remis le certificat de vaccination), comportait 236 cas et 355 témoins après appariement, 13 cas et 12 témoins ayant été vaccinés dans les 2 mois [16.41]. L'odds ratio obtenu dans cette étude est de 1,8 (IC 95%: 0,7-4,6). Il est non significatif.

L'odds ratio à 2 mois obtenu chez les seuls patients ayant un certificat de vaccination (152 cas versus 253 témoins) est de 1,4 (IC 95%: 0,4-4,5), qui n'est pas significatif, et de 1,1 lorsque la période est élargie de 2 à 6 mois.

Dans cette étude, les critères diagnostiques des affections démyélinisantes ont été encore plus stricts, et les témoins qui avaient une contre-indication à la vaccination contre l'hépatite B ont été exclus de l'étude.

Une étude cas-témoins de Abenham et al. (non publiée), effectuée sur une base de données anglaise comportant 4 millions de sujets, a montré que l'OR dans les 12 mois était de 1,6 (IC 95%: 0,6-3,9), non significatif, que l'on tienne compte de l'apparition d'un premier événement d'affection démyélinisante ou d'une sclérose en plaques.

Une étude concernant des patients exposés et non exposés effectuée aux États-Unis [16.42] sur une base de 1 200 000 assurés, qui a inclus 135 000 sujets, a encore montré un odds ratio à 1,3 dans les 6 mois, non significatif (IC 95%: 0,4-4,8) et un OR à 1 dans les 12 mois, toujours non significatif (IC 95%: 0,3-3).

Une étude cas-témoins [16.43] a été menée à partir d'une cohorte d'infirmières suivies depuis 1976: 190 femmes ayant une SEP ont été identifiées et comparées à 534 témoins; 9 femmes parmi les cas (4,7%) versus 30 femmes parmi les témoins (5,6%) avaient été vaccinées dans les 2 ans précédant le début de la maladie, soit un risque relatif de 0,7 (IC 95%: 0,3-1,7), non significatif.

Une étude au Canada [16.44] a comparé la fréquence de la SEP avant et après la mise à disposition du vaccin chez des enfants scolarisés en classe de 6^e.

Parmi les 288 657 enfants scolarisés en 6^e avant la mise en place du programme de vaccination (1986-1992), 9 cas de SEP ont été identifiés. Parmi les 289 651 enfants scolarisés en 6^e entre 1992 et 1998, dont 92,3% avaient reçu les 3 doses de vaccin, 5 cas de SEP ont été identifiés. La différence n'est pas statistiquement significative et les incidences sont faibles.

Une autre étude cas-témoins [16.45] a été réalisée à partir de 3 bases de données américaines d'assurance maladie: 440 cas de sclérose en plaques ou de névrite optique ont été identifiés et comparés à 950 témoins; 34 cas (7,7%) versus 77 témoins (8,1%) avaient été vaccinés contre l'hépatite B avant le début de la maladie, soit un risque relatif de 0,9 (IC 95%: 0,6-1,5).

L'étude de Confavreux *et al.* [16.46] a évalué le risque d'une nouvelle poussée chez 643 patients atteints de SEP. Les auteurs ont recherché si l'exposition à une vaccination, dans les 2 mois qui ont précédé un épisode d'exacerbation de SEP, avait été plus fréquente que dans les 4 périodes de 2 mois ayant précédé ces 2 mois. Chacun des 643 patients inclus a donc été son propre témoin: 2,3% des patients avaient été vaccinés dans les 2 mois précédant l'exacerbation et 2,8 à 4% durant les 4 périodes de 2 mois antérieures. Le RR est de 0,71 (IC 95%: 0,4-1,26).

L'ensemble des études publiées montre une absence d'association significative entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

On ne peut exclure que la vaccination puisse agir comme un stimulus non spécifique déclenchant un épisode aigu démyélinisant, au même titre qu'une infection virale, ce qui a été démontré pour la sclérose en plaques. Cependant cette hypothèse doit être confrontée au rapport bénéfice/risque du vaccin, qui reste très favorable à ce dernier.

Les recommandations émises par la réunion internationale de consensus de septembre 2003 à Paris sont de vacciner tous les nourrissons, et d'effectuer un rattrapage des adolescents.

L'Académie nationale de médecine s'est prononcée très clairement pour que ces indications soient encouragées, en plaidant pour un principe de protection par opposition au principe de précaution.

C Analyse critique de la seule étude trouvant une relation statistiquement significative entre vaccin anti-hépatite B et sclérose en plaques

L'étude de Hernan *et al.* [16.47], rétrospective (malgré le sous-titre de l'article), dont les résultats avaient été présentés à la réunion internationale de consensus qui s'est tenue à Paris en septembre 2003, a été réalisée à partir du registre de médecins généralistes anglais (GPRD). Dans ce registre, ont été recherchés tous les patients adultes ayant une SEP. Les vaccins que ces patients avaient reçus au cours des années précédentes (groupe des cas) ont été comparés aux vaccins reçus par des sujets adultes contrôles (dits témoins), c'est-à-dire n'ayant pas de SEP. Pour chaque cas, 10 témoins ont été pris.

Au départ, 713 patients ont été identifiés comme atteints de SEP, mais 275 ont été éliminés du fait d'un diagnostic erroné ou incertain, de dossiers incomplets

ou de suivi interrompu par un décès. Les dossiers des 438 patients restants ont été analysés pour déterminer la date des premiers symptômes de SEP et n'ont été retenus que les 163 patients suivis depuis au moins 3 ans dans le GPRD avant la date présumée de leurs premiers symptômes. Au total, 163 patients ont été comparés à 1 604 témoins (*tab. 16.7*). L'analyse des 163 cas montre que 11 (6,7%) étaient vaccinés contre l'hépatite B et que 152 (93,3%) n'étaient pas vaccinés. L'analyse des 1 604 témoins montre que 39 (2,4%) étaient vaccinés contre l'hépatite B et 1 565 (97,6%) n'étaient pas vaccinés.

Tableau 16.7 Résultats de l'enquête cas-témoins de Hernan

	Cas	Témoins
	N = 163	N = 1 604
Vaccinés contre l'hépatite B	11 (6,7%)	39 (2,4%)
Non vaccinés	152 (93,3%)	1 565 (97,6%)

OR = 3,1 (IC 95%: 1,5-6,3).

Bien que la proportion des vaccinés soit faible (6,7%) dans le groupe des cas, elle est 3 fois plus élevée que chez les sujets contrôles (2,4%). L'odds ratio (OR) est de 3,1, avec un intervalle de confiance à 95% de 1,5 à 6,3, ce qui est statistiquement significatif.

Cette étude diffère des autres par les points suivants:

- elle a utilisé les dossiers médicaux constitués par les médecins généralistes alors que les autres études se sont fiées aux indications des patients pour relever leur vaccination et le début des symptômes de SEP. Il suffirait par exemple que certaines vaccinations ne soient pas indiquées dans les dossiers des médecins pour que les résultats soient faussés;
- l'étude prend en compte la date des premiers symptômes et non la date du diagnostic. Par ailleurs, une des autres limites possibles de l'étude est qu'en Angleterre, la vaccination contre l'hépatite B n'est recommandée que pour certains groupes à risque (professionnels de santé, voyageurs en région d'endémie, patients avec atteinte hépatique ou rénale, prostituées et toxicomanes), qui pourraient ne pas être représentatifs des populations incluses dans les autres études;
- une des faiblesses de l'étude est le tout petit nombre de patients ayant reçu le vaccin contre l'hépatite B. Il suffirait d'une erreur dans les dates de vaccination ou de début des symptômes chez 1 ou 2 patients pour que cette étude conclue comme les études précédentes à l'absence de corrélation entre vaccination hépatite B et SEP;
- une autre différence est le fait que cette étude considère une fenêtre de temps (période de risque) plus longue: 3 ans. L'âge moyen lors du premier symptôme de SEP est comparable chez les sujets vaccinés et chez les

sujets non vaccinés. La proportion des patients ayant développé une SEP dans les 12 mois après vaccination est comparable à celle des sujets témoins (1,8% et 1%, respectivement). La seule différence concerne la période s'écoulant entre 12 et 36 mois après la vaccination.

Afin de déterminer si les résultats inattendus de cette étude s'expliquent par la méthodologie utilisée, le CDC (*Center for Diseases Control*) a appliqué la même méthodologie aux données d'un grand registre américain (*Vaccine Safety Databank*), en utilisant soit les données médicales, soit les données fournies par les patients [16.48].

Leurs observations confirment que les dossiers médicaux ne contiennent souvent qu'une partie des informations dont disposent les patients, en particulier en ce qui concerne leurs vaccinations. Cette étude américaine, analysant les dossiers de 276 patients et 599 témoins appariés, n'a identifié aucune corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP, et ce à aucun moment dans les 5 années suivant la vaccination. Ces données renforcent la suspicion de l'existence de facteurs de confusion dans l'étude de Hernan *et al.*

Quoi qu'il en soit, les résultats de cette étude doivent être pris en considération.

D Cette étude ne remet pas en cause la politique vaccinale en France ni dans le monde

Au début des années 1990, les experts internationaux réunis par l'Organisation mondiale de la santé ont considéré qu'il n'était pas possible d'espérer une élimination de l'infection à VHB en ne vaccinant que les groupes à risque (professionnels de santé, hémodialysés chroniques, usagers de drogue par voie intraveineuse, sujets ayant des partenaires sexuels multiples...). Il a donc été recommandé, y compris dans les pays à faible niveau d'endémicité, de recourir à la vaccination de tous les enfants bien que cette population ne soit que peu exposée au risque d'infection à VHB en dehors de la transmission mère-enfant.

La justification de ce choix repose sur l'efficacité maximale du vaccin à cet âge de la vie, sur la protection apportée qui est de très longue durée, et sur la facilité d'intégration de cette vaccination dans le calendrier vaccinal. Les recommandations françaises sont donc et restent de vacciner les nourrissons, ou si on préfère attendre les préadolescents (il n'y a pas d'urgence à vacciner les nourrissons, sauf cas particulier), et les adultes à risque.

Ces recommandations ont été confirmées à plusieurs reprises lors de la réunion internationale de consensus qui s'est tenue à Paris en septembre 2003 [16.49] lors du CTV du 14 septembre 2004 et du CSHPF du 26 septembre 2004 [16.50]. L'étude de Hernan *et al.* vient à la suite des autres études (*tab. 16.6*) qui n'avaient pas montré de risque statistiquement significatif, et ne met en évidence ce risque que dans une population d'adultes à risque, dont il n'est pas sûr qu'elle soit représentative de la population générale.

Les résultats de cette étude ne remettent en rien en cause la politique vaccinale française vis-à-vis des nourrissons et des préadolescents puisque aucune étude n'a permis de mettre en évidence un risque pour ces tranches d'âge, y compris dans les pays d'Europe (Italie [16.51], Espagne, Allemagne)

ou d'Amérique du nord (Canada, États-Unis), dans lesquels cette vaccination est largement pratiquée [16.52].

Pour les personnes à risque concernées par l'étude de Hernan *et al.* [16.47], le rapport entre le bénéfice de la vaccination contre le VHB (nombre de cas évités d'hépatite fulminante, de sujets porteurs chroniques susceptibles de se compliquer de cirrhose et/ou de cancer du foie) et le risque hypothétique de favoriser une poussée de sclérose en plaques est très en faveur de la vaccination, comme cela avait pu être démontré pour la vaccination des adolescents [16.53] en France.

Le Comité consultatif mondial de l'OMS sur la sécurité des vaccins [16.54] et l'Afssaps dans son PV sur les débats du 21 septembre 2004 [16.38] ne considèrent pas que l'étude de Hernan *et al.* [16.47] fournisse des éléments convaincants en faveur de l'hypothèse d'un risque accru de SEP lié à la vaccination contre l'hépatite B. Il relève, au contraire, que les données accumulées dans une dizaine d'études à travers le monde pendant les 20 dernières années ont mis en évidence la sécurité de la vaccination contre l'hépatite B, en particulier chez les nourrissons et les adolescents, cibles essentielles des programmes de vaccination. Ce comité a conseillé à l'OMS de ne pas interrompre ni modifier ses programmes de vaccination contre l'hépatite B, dont les bénéfices de santé publique ne sont plus à démontrer. Lors de l'audition publique de novembre 2004 [16.55], le groupe d'experts avait conclu que «les données présentées ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents». Chez les adultes appartenant à un groupe à risque, le bénéfice de la vaccination paraît rester supérieur au risque, même en considérant un risque supérieur à 3, tel que mesuré dans l'étude d'Hernan *et al.* Le groupe d'experts avait par ailleurs recommandé la réalisation d'études supplémentaires en particulier chez l'enfant.

Depuis un premier travail [16.56] a évalué l'effet d'une vaccination contre l'hépatite B comparativement à une vaccination antitétanique dans une population d'enfants ayant présenté avant cette vaccination un premier épisode de démyélinisation aiguë du système nerveux central.

Une cohorte de 356 enfants, inclus entre 1994 et 2003 à partir d'un premier épisode de démyélinisation aiguë, a été suivie et évaluée sur l'apparition d'un second épisode de démyélinisation (définissant la sclérose en plaques) jusqu'en 2005. La durée moyenne de suivi a été de $5,8 \pm 2,7$ ans. L'âge moyen de début au premier épisode était de $9,2 \pm 4,6$ ans (avant 6 ans dans 109 cas, soit 30,6%, et avant 2 ans dans 23 cas, soit 6,5%).

Une analyse multivariée par modèle de Cox a été utilisée pour évaluer l'effet de la vaccination (anti-hépatite B et tétanos) durant la période de suivi sur le risque de présenter un deuxième épisode de démyélinisation. Un deuxième épisode de démyélinisation est survenu chez 146 patients (41%) (pour 92 patients, soit 63%, durant la première année et pour 115, soit 79%, durant les deux premières années suivant l'inclusion); 33 des 356 patients (9,3%) ont été exposés au vaccin anti-hépatite B (25 primovaccinations et 8 injections de rappel) et 165 patients

(46,3%) ont reçu un vaccin antitétanique sous forme de vaccin combiné avec d'autres antigènes, dans tous les cas sauf un (3 primovaccinations et 162 rappels). Le *hazard ratio* (HR), ajusté pour une rechute survenant dans les 3 ans après un vaccin anti-hépatite B, est de 0,78 (0,32-1,89) et, pour n'importe quelle période de temps, de 1,09 (0,5-2,24). Le HR ajusté pour une rechute survenant dans les 3 ans après un vaccin antitétanique est de 0,99 (0,58-1,67) et pour n'importe quelle période de temps de 1,08 (0,63-1,83).

La conclusion des auteurs est que la vaccination contre l'hépatite B ou contre le tétanos dans une population d'enfants ayant déjà présenté un premier épisode de démyélinisation du système nerveux central ne semble pas augmenter le risque de rechute (et donc de passage à la sclérose en plaques) bien qu'une augmentation faible du risque ($\times 1,9$ ou moins dans les 3 ans, $\times 2,3$ ou moins quelle que soit la période de temps) ne puisse être exclue.

Un autre travail [16.57] comparant, au cours d'une étude dite «cas-témoins», 143 enfants de la cohorte ayant une sclérose en plaques et 1 122 enfants témoins (sur le principe d'une sélection de plusieurs témoins du même sexe, du même âge et habitant dans la même région pour chaque cas). Le taux de vaccination contre l'hépatite B avant la date index (celle de la première poussée chez le patient et la même date chez ses témoins) est identique dans les 2 groupes (54 et 56% des enfants d'un groupe ayant un âge de $11,5 \pm 3,8$ ans) quel que soit l'intervalle de temps entre la vaccination et la première poussée de démyélinisation, ou le nombre d'injections de vaccin.

Retour au début

Bibliographie

[16.1] Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 1977; 197: 17-25. Cité ici

[16.2] Barin F, Andre M, Goudeau A, Coursaget P, Maupas P. Large-scale purification of hepatitis B surface antigen (HBs Ag). Ann Microbiol (Inst Pasteur) 1978; 129 B: 87-100. Cité ici

[16.3] Maupas P, Coursaget P, Goudeau A et al. La vaccination contre l'hépatite B chez l'homme. Bull Acad Nat Med 1976; 160: 461-70. Cité ici

[16.4] Chastel C. Histoire des virus des hépatites humaines: l'hépatite B au cœur d'une épopée virologique exemplaire. In: Denis F, Trepo C, eds. Virus des hépatites B et delta. Paris: Elsevier, 2004. Cité ici

[16.5] Mac Callum FO. Homologous serum jaundice. Lancet 1947; ii: 691-2. Cité ici

[16.6] Mac Callum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. Lancet 1944; ii: 228. Cité ici

[16.7] Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two

distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. JAMA 1967; 200: 365-73. Cité ici

[16.8] Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A «new» antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541-6. Cité ici

[16.9] Blumberg BS. Polymorphisms of serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients. Bull NY Acad Med 1964; 40: 377-86. Cité ici

[16.10] Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 60: 814-21. Cité ici

[16.11] Denis F, Trepo C. Virus des hépatites B et delta. Paris: Elsevier, 2004. Cité ici

[16.12] Le Bouvier GL. The heterogeneity of Australia antigen. J Infect Dis 1971; 123: 671-5. Cité ici

[16.13] Payen JL. De la jaunisse à l'hépatite C. Paris: EDK, 2002. Cité ici

[16.14] Soulier JP, Blatix C, Couroucé AM et al. Prevention of virus hepatitis B (SH hepatitis). Am J Dis Child 1972; 123: 429. Cité ici

[16.15] Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis type B (MS-2 strain) prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. JAMA 1971; 218: 1665-70. Cité ici

[16.16] Goudeau A, Houwen B, Dankert J. Crossreaction of human serum-proteins with HBs Ag. Lancet 1974; ii: 1325. Cité ici

[16.17] Hilleman MR, Buynak EB, Roehm RR, Tytell AA, Bertland AU, Lampson GP. Purified and inactivated human hepatitis B vaccine: progress report. Am J Med Sci 1975; 270: 401-4. Cité ici

[16.18] Hilleman MR, Buynak EB, Roehm RR et al. Purified and inactivated human hepatitis B vaccine. Am J Med Sci 1975; 270: 401. Cité ici

[16.19] Maupas P, Melnick JL. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma. Progress in Medical Virology. Tome 27. Karger: Basel, 1981: 210 p. Cité ici

[16.20] Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J. Immunisation against hepatitis B in man. Lancet 1976; i: 1367-70. Cité ici

[16.21] Szmunness W. Large-scale efficacy trials of hepatitis B vaccines in the USA: baseline data and protocols. J Med Virol 1979; 4: 327-40. Cité ici

[16.22] Szmunness W, Stevens C, Harley E et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-41. Cité ici

[16.23] Mesnier F, Sanchez D, Maurel JP, Moulinier J. Comparative study of active and passive-active immunization in the prevention of hepatitis B infection in high risk settings. In: Maupas P, Guesry P, eds. Hepatitis B vaccine. Inserm symposium n° 18. Paris: Elsevier, 1981: 183-93. Cité ici

[16.24] Szmunes W, Prince AM, Diebolt G, Leblanc L, Baylet R, Masseyeff R et al. The epidemiology of hepatitis B infection in Africa: results of a pilot survey in the Republic of Senegal. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 104-10. Cité ici

[16.25] Barin F, Perrin J, Chotard J, Denis F, N'Doye R, Diop Mar I et al. Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog Med Virol* 1981; 27: 148-62. Cité ici

[16.26] Coursaget P, Maupas P, Goudeau A, Chiron JP, Raynaud B, Drucker J et al. A case/control study of hepatitis B virus serologic markers in Senegalese patients suffering from primary hepatocellular carcinoma. *Prog Med Virol* 1981; 27: 49-59. Cité ici

[16.27] Maupas P, Chiron JP, Barin F, Coursaget P, Goudeau A, Perrin J et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBs Ag carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981; i: 289-92. Cité ici

[16.28] Barin F, Goudeau A, Denis F, Yvonnet B, Chiron JP, Coursaget P et al. Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982; i: 251-3. Cité ici

[16.29] Michel ML, Pontisso P, Solezak E, Malpiece Y, Streeck RE, Tiollais P. Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7708-12. Cité ici

[16.30] Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489-95. Cité ici

[16.31] Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9. Cité ici

[16.32] Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Sem Liv Dis* 1991; 11: 84-92. Cité ici

[16.33] Calendrier vaccinal 2004. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2004; 28-29: 121-5. Cité ici

[16.34] Begue P, Denis F, Goudeau A, Micoud M, Aufrere A. Vaccination contre l'hépatite B en France. *Rev Prat (médecine générale)* 1999; 11: 33-9. Cité ici

[16.35] Denis F, Abitbol V, Aufrere A. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie.

Med Mal Infect 2004; 34: 149-58. Cité ici

[16.36] Denis F. La vaccination contre l'hépatite B en France: enquête sur la couverture vaccinale en 2002. Bull Acad Nat Med 2004; 188: 115-23. Cité ici

[16.37] Denis F, Ranger-Rogez S, Alain S et al. Screening of pregnant women for hepatitis B markers in a French provincial university hospital (Limoges) during 15 years. Eur J Epidemiol 2004; 19: 973-8. Cité ici

[16.38] Vaccins contre l'hépatite B: résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004, disponible sur le site de l'Afssaps: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcorps/indcompr.htm>. Cité ici

[16.39] Procès verbal de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 26 septembre 2006 disponible sur le site de l'Afssaps: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/indcom.htm> Cité ici

[16.40] Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer M, Lyon-Caen O, Alperovitch A. First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination: a pilot case-control study. Rev Neurol 2000; 156: 242-6. Cité ici

[16.41] Touze E, Fourier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Jeantaud I, Begaud B et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case control study. Neuroepidemiol 2002; 21: 180-6. Cité ici

[16.42] Zipp E, Weil J, Einhüpl K. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nature Medicine 1999; 5: 964-5. Cité ici

[16.43] Ascherio A, Zhang S, Hernan M, Olek M, Coplan P, Brodovicz K et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 327-32. Cité ici

[16.44] Sadovnick A, Scheifele D. School based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet 2000; 355: 549-50. Cité ici

[16.45] De Stefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. Arch Neurol 2003; 60: 504-9. Cité ici

[16.46] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 319-26. Cité ici

[16.47] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Neurology 2004; 63: 838-42. Cité ici

[16.48] De Stefano F, Weintraub E, Chen RT. Determining risk of multiple sclerosis after hepatitis B vaccine: time since vaccination and source of data. 20th International conference on pharmacoepidemiology, Bordeaux, August 2004.

Cité ici

[16.49] ANAES-INSERM. Réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B. Mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003. Faculté de Médecine Xavier Bichat-Paris. Texte des recommandations, 17 p. Cité ici

[16.50] Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Direction générale de la santé. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B. Guide des vaccinations. Paris: Inpes, 2006. Cité ici

[16.51] Mele A, Stroffolini T, Zanetto AR. Hepatitis B in Italy: where we are ten years after the introduction of mass vaccination. J Med Virology 2003; 71: 440-3. Cité ici

[16.52] Rapport Dartigues (mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France), février 2002. Cité ici

[16.53] Levy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J. Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a riskbenefic approach for preadolescent vaccination in France. Vaccine 2003; 20: 2065-71. Cité ici

[16.54] Final Statement. Comité consultatif mondial de l'Organisation mondiale de la santé sur la sécurité des vaccins: réponse à l'article de Hernan et al. intitulé «Vaccin hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques» et publié le 14 septembre 2004 dans la revue Neurology. Cité ici

[16.55] Audition publique. Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques: état des lieux (Paris, 9 novembre 2004). Rapport d'orientation de la Commission d'audition (finalisé et rendu public le 24 novembre 2004) disponible sur le site de l'Afssaps: www.afssaps.sante.fr Cité ici

[16.56] Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Soissa S. On behalf of the KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. Brain 2007; 130: 1105-10. Cité ici

[16.57] Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 1176-82. Cité ici

Chapitre 17 Vaccination Contre L'hépatite A Chez L'enfant

Dominique Gendrel

Points essentiels

En France, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez l'enfant en institution de santé ou pour handicapés, chez l'enfant porteur d'une hépatopathie chronique et surtout chez l'enfant voyageur. Cela est parfaitement justifié par le fait que 80% des hépatites A avant 5 ans sont paucisymptomatiques. Cependant, l'enfant infecté excrète le virus: il est contagieux, et va contaminer son entourage, responsable de cas secondaires fréquents, parfois graves.

La baisse considérable de l'incidence de la maladie en France rend la vaccination systématique sans objet dans notre pays. Mais la vaccination de l'enfant voyageur s'impose, bien que le vaccin soit cher et non remboursé. Le principal problème qui se pose est celui de la prophylaxie autour du cas index à l'intérieur de la famille, d'une petite communauté fermée, ou lors d'épidémies localisées. La vaccination immédiate, dans les 7 jours qui suivent le contact, autour du cas index est à considérer car les immunoglobulines non spécifiques conseillées n'ont pas d'AMM en France dans cette indication. Les quelques expériences qui ont été menées dans les familles et les communautés fermées montrent que cette vaccination est efficace et bien supportée, même chez les très jeunes enfants en crèche. Cependant cette indication n'est pas reconnue actuellement en France, même si elle est assez souvent pratiquée, et si elle est recommandée par les autorités britanniques. C'est au pédiatre d'exposer la possibilité d'une vaccination aux parents, et de prendre avec eux une décision de prévention individuelle.

Le vaccin contre l'hépatite A est trop souvent négligé, en raison du manque de connaissance de la maladie et de ses formes graves, mais surtout des bénéfices du vaccin. L'hépatite A peut être mortelle: avant la généralisation des vaccins, les formes fulminantes étaient aussi fréquentes que celles dues à l'hépatite B. Les formes sévères concernent aussi l'enfant et elles entraînent un nombre non négligeable de greffes du foie.

Mais les données majeures concernent l'épidémiologie. L'enfant est le principal vecteur de la maladie, d'autant que celle-ci est souvent asymptomatique avant 5 ans. Vacciner l'enfant, c'est protéger l'adulte. Dans les pays où des campagnes de vaccination ont été menées chez l'enfant, l'incidence a chuté chez l'adulte de façon spectaculaire. Le risque d'être infecté est assez peu élevé en France, où l'incidence est faible, comme dans la plupart des pays d'Europe occidentale, mais il est majeur pour le voyageur et surtout pour l'enfant voyageur qui, de plus, répand la maladie au retour. La vaccination immédiate de l'entourage d'un cas index est efficace: même si des données supplémentaires sont nécessaires, cette vaccination en urgence protège et doit toujours être discutée et la plupart du temps utilisée.

I L'enfant et la maladie

L'hépatite A est une maladie réputée bénigne, en particulier chez l'enfant.

Environ 0,5 à 1,5% des patients ayant une hépatite A ictérique font une forme sévère. Une partie d'entre eux, soit 0,01 à 0,03% des patients avec une hépatite symptomatique, ont une forme fulminante, dont les chances de guérison spontanée sont de 50%, justifiant une greffe de foie en urgence chaque fois que les critères de gravité sont atteints [17.1 , 17.2 , 17.3]. Ces chiffres sont grossièrement vrais pour toutes les classes d'âge. Ce qui varie considérablement est le nombre d'hépatites cliniquement évidentes, c'est-à-dire avec ictère, chez l'adulte et chez l'enfant. On considère habituellement que moins de 10% des enfants de moins de 5 ans infectés par le virus de l'hépatite A ont un ictère. La proportion serait encore plus faible avant 3 ans [17.1 , 17.2 , 17.3]. On comprend donc que l'hépatite A ait la réputation d'être plus sévère chez l'adulte. Ces enfants qui ont une hépatite A asymptomatique sont contagieux, car ils excrètent le virus dans leurs selles. L'infection peut même être cliniquement et biologiquement asymptomatique, sans élévation des transaminases. Les enquêtes préliminaires qui ont précédé la vaccination de masse en Israël ont montré qu'au cours des épidémies, 30% environ des enfants de moins de 5 ans avaient une hépatite A réelle, affirmée par la présence d'immunoglobulines M dirigées contre le virus de l'hépatite A (IgM anti-VHA) ou la montée des immunoglobulines G (IgG anti-VHA) sans aucune élévation des transaminases. Ces enfants étaient cependant contagieux car ils excrétaient le virus dans leurs selles.

Malgré cette faible proportion chez l'enfant des hépatites ictériques, le risque est réel. Au cours de l'épidémie de 1995 en Polynésie française [17.4], 4 patients (sur 922 identifiés) ont eu une hépatite fulminante, dont 2 cas mortels: les 4 patients avaient entre 5 et 12 ans. Un certain nombre de greffes de foie sont faites en urgence pour hépatite A fulminante chez l'enfant [17.5]. Dans les pays où l'hépatite A est fortement endémique, le chiffre peut être très élevé. Une série argentine a montré que les greffes de foie pour hépatite fulminante pratiquée chez l'enfant étaient dues à l'hépatite A dans 60% des cas [17.6].

Au total, l'enfant est asymptomatique et contagieux, et représente le principal vecteur de dissémination de la maladie. Même les prématurés peuvent excréter le virus de façon prolongée dans les selles et entraîner ainsi des épidémies nosocomiales [17.7]. Les enquêtes réalisées par le *Center for Diseases Control* (CDC), qu'elles soient anciennes [17.8 , 17.9], ou qu'elles soient actualisées comme celles rapportées sur le site Internet récent consacré à l'hépatite A [17.10], montrent que dans 50% des cas d'hépatite A du grand enfant ou de l'adulte aux États-Unis, où l'origine peut être démontrée, la source est un contagé à domicile, dans une crèche ou à l'école, surtout par un enfant de moins de 5 ans.

II Situation en France et dans le monde

La situation en France s'est radicalement transformée depuis 20 ans. Dans les années 1970, la France était un pays de forte endémie d'hépatite A. Cela est parfaitement prouvé par les études réalisées dans les hôpitaux militaires [17.11] (*tab. 17.1*). En 1977, 50% des recrues incorporées avaient des IgG anti-VHA. Ce chiffre est tombé à 11,5% en 1997. Cette baisse de séroprévalence est due bien évidemment aux progrès de l'hygiène. Cette tendance à la baisse de la

transmission dans le jeune âge s'observe, avec des chiffres moins importants, dans tous les pays.

Tableau 17.1 Séroprévalence des IgG anti-VHA chez les recrues en France au moment de l'incorporation pour le service militaire (d'après Buisson

Année	Prévalence (%)
1978	50
1985	30,4
1990	21
1995	13,7
1997	10-11

La France est donc devenue un pays où les autochtones sont exposés à un risque faible, avec quelques variations selon les groupes de population. Les enquêtes faites dans les crèches lyonnaises ont montré que les enfants issus de familles immigrées avaient 3 fois plus d'anticorps anti-VHA que les enfants issus de familles métropolitaines [17.12]. Mais cela tend à disparaître: les enquêtes hollandaises et des données françaises éparses montrent que les enfants issus de familles immigrées ont des taux de séroprévalence, témoignant d'infection paucisymptomatique, en baisse importante sur une dizaine d'années [17.13]: ils ont donc encore plus de risques de se contaminer en retournant dans le pays d'origine de leur famille s'ils ne sont pas vaccinés.

Un sujet de moins de 30 ans, né en France et n'ayant pas voyagé, est probablement séronégatif et à risque majeur de contracter l'hépatite A s'il va dans une zone d'endémie, c'est-à-dire s'il va voyager dans un pays de la ceinture méditerranéenne, ou un pays tropical. En effet, dans les pays méditerranéens, comme par exemple le sud de l'Italie ou de l'Espagne et le Portugal, les taux de séropositivité avoisinent actuellement 40% chez les sujets de 15 à 20 ans. L'hépatite A est donc endémique. En Afrique du Nord et en Afrique noire, la présence d'IgG anti-VHA est supérieure à 90% à l'âge de 20 ans [17.14 , 17.15]. L'enfant vivant en France qui retourne voir sa famille outre-mer l'été est donc un sujet à risque majeur de contracter l'hépatite A au cours du voyage [17.16].

En France, le taux estimé, grâce au réseau sentinelle, est de 13 cas pour 100 000 habitants, sans distinguer les cas importés, les contaminations autour d'un malade ayant contracté la maladie en dehors de France et les cas autochtones. La déclaration est maintenant obligatoire (diagnostic posé sur les IgM anti-VHA) [17.16].

On distingue donc dans le monde:

- des régions de très faible endémicité, comme les pays scandinaves, à

- population de faible densité et très peu mélangée;
- des régions d'endémicité modérée, comme la plupart des pays développés, Europe du Nord, Amérique du Nord, Australie et Japon: la circulation du virus y est faible, mais la population est d'origine diverse avec une densité élevée;
- des régions de forte endémicité, où l'infection par le VHA est souvent précoce et inapparente: des bouffées épidémiques s'observent sur un fond endémique. Le risque est alors maximal pour le touriste ou le voyageur.

III Effet de la vaccination de l'enfant dans les régions de forte endémicité

Plusieurs campagnes systématiques ont été menées dans des pays de forte endémicité. La plupart d'entre elles avaient pour cible l'enfant. Le message apporté est essentiel: en vaccinant l'enfant, on réduit le taux d'incidence dans toutes les classes d'âge, y compris les adultes qu'on ne vaccine pas.

A Campagnes vaccinales aux États-Unis

Les détails sont donnés sur le site du CDC consacré à l'hépatite A [17.10]. L'état des lieux préliminaire a permis de choisir les cibles. Une vaccination contre l'hépatite A a été vivement conseillée chez l'enfant dans les États où l'incidence était supérieure à 24 pour 100 000 habitants (principalement le sud et l'ouest du pays), et suggérée quand l'incidence était de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants. Dans les États où le nombre des cas était inférieur à 10 pour 100 000 habitants, aucune vaccination préventive n'était conseillée.

Deux ans après la mise en route de ces campagnes, toutes les zones d'endémie élevée ou intermédiaire avaient rejoint les zones d'endémie basse, avec une incidence de 4 à 5 cas pour 100 000 habitants. Ce qui est remarquable est que les vaccins étaient délivrés à une population d'enfants et d'adolescents, mais que l'effet protecteur s'est fait sentir chez les sujets âgés de plus de 30 ans, avec une diminution globale de l'incidence de la maladie. Dans les États où la vaccination n'était pas conseillée, en Floride par exemple, des épidémies sporadiques et limitées avec une augmentation des cas chez l'adulte ont été observées.

B Campagnes en Catalogne

En Catalogne, un vaccin combiné hépatite A + hépatite B a été proposé en routine dans les écoles aux enfants âgés de moins de 11 ans à partir de 1998 [17.17]. L'incidence dans cette classe d'âge a chuté brutalement puisqu'elle était de l'ordre de 10 à 11 pour 100 000 habitants et qu'elle est passée rapidement à 1,8 pour 100 000 habitants. Surtout, et cela est résumé dans le *tableau 17.2*, toutes les classes d'âge ont vu le taux d'attaque de la maladie se réduire. Chez les sujets de plus de 15 ans, et jusqu'à ceux âgés de 60 ans, l'incidence de la maladie a baissé de façon très significative en 3 ans. La vaccination de l'enfant a entraîné une protection importante des sujets.

Tableau 17.2 Incidence de l'hépatite A pour 100 000 personnes par an après vaccination des enfants de moins de 11 ans par un vaccin anti-hépatite A + anti-hépatite B sur la population générale en Catalogne (d'après Dominguez

Âge (ans)	1996-1998		1999-2001	p
< 5	13,3	7,7		0,000
5-9	18,4	7,7		< 0,0001
10-14	10,3	1,8		< 0,0001
15-19	6,3	2,4		< 0,0001
20-29	10,8	4,3		< 0,0001
30-39	9,3	4,5		< 0,0001
40-49	2,0	0,6		< 0,0001
50-59	1,3	0,5		0,02
< 60	0,4	0,3		0,3
Total	6,2	2,6		< 0,0001

C Vaccination de masse en Israël

Les premiers résultats ont été partiellement rapportés par Ron Dagan au cours du Congrès de l'ESPID en 2004 [17.18], mais ils sont déjà spectaculaires. Des enquêtes préliminaires effectuées dans les années 1995 avaient montré que les taux d'incidence étaient élevés chez les enfants de 1 à 10 ans, l'incidence totale variant selon les populations entre 40 et 70 pour 100 000 habitants. De plus, les enquêtes systématiques en période épidémique avaient montré que 25 à 35% des enfants de moins de 4 ans avait une hépatite A anictérique, et beaucoup sans augmentation des transaminases. À partir de 1998, il a été décidé de vacciner systématiquement tous les enfants entre l'âge de 18 mois et 2 ans, avec deux doses de vaccin anti-hépatite A. La couverture vaccinale a atteint en 18 mois plus de 80% des enfants pour une seule dose, et dès cette date la baisse de taux a été spectaculaire puisque l'incidence moyenne pour l'ensemble du pays est passée de 60 pour 100 000 habitants à 5 pour 100 000 habitants, et cela a touché toutes les classes d'âge, jusqu'à 60 ans, bien au-delà de l'âge de 2 ans, cible de la vaccination.

IV Pourquoi vacciner l'enfant voyageur?

Toutes les données exposées ci-dessus montrent bien qu'en protégeant l'enfant on protège le reste de la population en l'empêchant de répandre le virus. C'est particulièrement vrai pour l'enfant voyageur. Peu d'études systématiques ont été menées, mais l'une d'entre elles est tout à fait remarquable. Elle a été effectuée en Hollande entre 1992 et 1995 dans les quatre plus grandes villes du pays par les services d'hygiène [17.19]. Dans ces agglomérations, un pic d'hépatite A était observé entre septembre et octobre chez des sujets n'ayant pas quitté les Pays-Bas. Une étude plus approfondie a montré que ce pic

épidémique était précédé de 15 jours à 3 semaines par un autre pic d'hépatite A chez les enfants marocains et turcs revenant de vacances outre-mer et contaminant les adultes de leur entourage ou d'autres enfants en milieu scolaire (fig. 17.1).

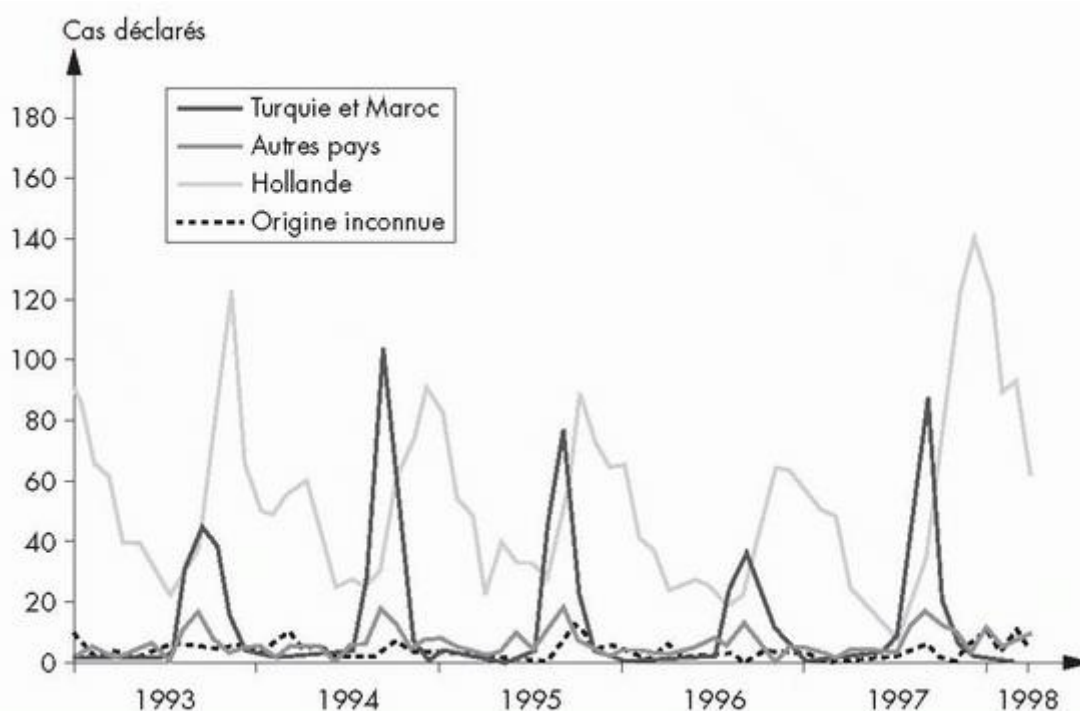


Figure 17.1 Provenance des cas d'hépatite A observés en Hollande (d'après Van Gorkom *et al.* [17.19])

Un nombre important d'hépatites graves de l'enfant en France [17.5] surviennent soit après le voyage du patient en Afrique du Nord, soit après le voyage dans la même région d'un autre membre de la famille, qui transmet le virus. Ainsi dans la protection des voyageurs, vacciner l'enfant a un double intérêt: tout d'abord le protéger lui-même, et éviter qu'il ne fasse une hépatite A qui peut être grave, et surtout protéger l'ensemble de la famille et des proches au retour. Les enfants et adolescents français sont particulièrement exposés lors des voyages même brefs: une hépatite A est survenue dans la quasi-totalité des cas chez un groupe de scouts français au cours d'un voyage de quelques jours en Afrique, avant la commercialisation du vaccin [17.20].

Le seul problème du vaccin de l'enfant voyageur, et du voyageur en général, est celui du prix. L'idéal serait bien sûr de vacciner la totalité des enfants et des adultes partant en zone d'endémie, mais pour les familles nombreuses, cela représente un coût important, car d'autres vaccins, eux aussi non remboursés, sont nécessaires. Certains conseils généraux ont une dotation spécifique pour les vaccinations avant le voyage des familles immigrées, mais cela reste l'exception. La seule solution est donc d'anticiper en étalant les vaccins: l'immunité étant acquise pour 10 ans et probablement pour plus de 20 ans, on peut vacciner des années avant le voyage.

V Vaccination des patients avec hépatopathies chroniques

Plusieurs études ont montré qu'au cours d'une hépatite chronique B une infection aiguë par le virus A pouvait entraîner une hépatite grave. La fréquence exacte de ces formes sévères est mal connue [17.21]. Mais cela est suffisant pour que des recommandations spécifiques aient été faites. Depuis 2003, le calendrier vaccinal officiel recommande la vaccination contre l'hépatite A chez les patients qui ont une hépatite B chronique [17.22], mais l'édition 2004 va étendre cette recommandation à tous les sujets porteurs d'une hépatopathie chronique. En effet, une série a rapporté des hépatites fulminantes chez les malades ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C surinfectés par le virus de l'hépatite A [17.23]. Il faut considérer que tous les sujets ayant une hépatopathie chronique sont à risque d'hépatite grave au cours d'une infection aiguë au virus de l'hépatite A. Les recommandations ne concernaient que les porteurs chroniques du virus B jusqu'en 2004, elles sont maintenant étendues à tous les enfants ayant une hépatopathie chronique. La séroconversion, bien que plus faible, est en général suffisante, comme l'ont montré quelques séries encore fragmentaires chez l'adulte et l'enfant [17.22 , 17.24 , 17.25 , 17.26].

Tableau 17.3 Recommandations pour la prophylaxie individuelle postexposition dans différents pays

Pays			Références
États-Unis	Ig dose unique	Vaccin associé si recommandé	[17.26]
Canada	Vaccin dans les 7 jours	Ig si contre-indication	[17.44]
Royaume-Uni	Vaccin dans les 7 jours	Ig si besoin jusqu'à 28 jours	[17.42]
Pays-Bas	Ig dose unique		[17.13]
France	Ig dose unique	Ig non disponibles	[17.32]
Allemagne	Vaccin	Si haut risque, Ig jusqu'à 14 jours	[17.50]
Espagne	Vaccin + Ig		[17.43]

VI Vacciner en urgence l'entourage du cas index

Protéger les sujets contacts, et particulièrement les enfants, est indispensable. En effet, la transmission autour des cas index est importante. De 15 à 20% des sujets exposés au domicile sont contaminés [17.27 , 17.28]. Les taux peuvent atteindre 40 à 50% dans les crèches, et 30% dans les écoles maternelles [17.29 ,

17.30], la certitude de ces contaminations chez le jeune enfant ne pouvant être apportée que par la mesure des IgM anti-VHA en raison des nombreuses formes asymptomatiques. Les immunoglobulines non spécifiques restent recommandées, aux États-Unis [17.26 , 17.31] comme en France [17.32]. En France, elles ne disposent pas d'une autorisation d'emploi dans cette indication [17.32]. Les immunoglobulines utilisées dans divers pays ont des taux d'anticorps spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite A parfois bas [17.30]. La protection apportée par les immunoglobulines non spécifiques en prophylaxie autour d'un cas index est inconstante et des hépatites sévères ont été décrites chez des sujets ayant reçu des injections [17.30] (*tab. 17.3*).

L'utilisation à large échelle d'immunoglobulines au cours d'une épidémie ne donne qu'une faible protection [17.33], aussi la plupart des responsables de santé publique ont préconisé la vaccination. Il est difficile de savoir exactement combien d'hépatites A pourraient être évitées par une vaccination de masse en cas d'épidémie déclarée, compte tenu que de nombreux cas sont asymptomatiques et de l'hétérogénéité des lieux et modes de contamination (migrants, voyageurs, contamination par la nourriture, etc.). Craig *et al.*, en 1998 [17.34], ont vacciné 35 000 enfants par une dose de vaccin au cours d'une épidémie dans le Tennessee. Les cas chutaient de 65% en un an chez les vaccinés, mais également de 40% en un an chez les non-vaccinés: l'épidémie était en phase déclinante. Une vaccination rapide avec une seule dose, centrée sur les adolescents, en Alaska, a donné des résultats plus précis [17.35]. La vaccination de plus de 80% des sujets à risque en 2 semaines entraînait un arrêt de l'épidémie en un mois, alors que si la vaccination ne touchait que 50% des sujets à risque, l'épidémie continuait pendant un an [17.35].

La vaccination centrée sur les groupes à risques, ou les enfants et les adolescents, permet de raccourcir une épidémie, mais ne pourrait l'interrompre que si la vaccination touchait en peu de temps plus de 75% des patients. Les vaccinations systématiques de populations au cours d'une épidémie sont utiles mais risquent souvent d'arriver trop tard [17.26 , 17.36].

En revanche, l'expérience de la prévention des épidémies intrafamiliales ou de petites communautés est beaucoup plus intéressante. Sagliocca *et al.* [17.28] ont vacciné à Naples les familles autour du cas index. Parmi les vaccinés, 2/197 ont fait une hépatite A, contre 12/207 chez les non-vaccinés. D'autres auteurs ont obtenu des résultats identiques en vaccinant très rapidement dans de petites communautés fermées [17.37], y compris les enfants en crèche [17.38] ou en école maternelle [17.39].

Pour protéger l'entourage proche, les mesures d'hygiène individuelles et collectives sont aléatoires car le virus survit sur les mains et les surfaces [17.40]. L'injection d'immunoglobulines non spécifiques est possible, mais très peu efficace. Elle est impossible en France où les immunoglobulines non spécifiques n'ont pas d'autorisation d'emploi dans cette indication [17.32]. La prévention des cas secondaires par vaccination immédiate de l'entourage du cas primaire est possible. Cette vaccination semble efficace dans tous les cas, si le contact avec le cas primaire date de moins de 7 jours. Après vaccination en urgence, la 2^e injection vaccinale de rappel peut se faire 6 mois après la 1^{re} injection.

Le groupe de Sagliocca [17.41] vient de publier une étude sur la faisabilité et l'intérêt de vacciner l'entourage en urgence. L'étude a été réalisée en Italie du Sud, région d'endémie importante: 495 cas contacts de moins de 40 ans ont été vaccinés dans les 7 jours suivant le contact et prélevés ensuite; 39% étaient déjà immuns et 3,8% étaient en cours d'incubation et ont fait la maladie. Après une seule injection, 80% des sujets avaient des IgG à 2 semaines et seuls 3/241 n'en avaient pas à 45 jours.

Cette vaccination autour du cas index, bien que pratiquée par beaucoup, ne figure pas sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins disponibles en France. Le Comité de santé publique anglais recommande en revanche de vacciner les sujets contacts [17.42]. Ce comité a considéré que la plupart des épidémies sont d'origine méconnue, mais que les formes les plus inquiétantes sur le plan épidémiologique provenaient des enfants, car les formes anictériques contagieuses et non diagnostiquées sont nombreuses. Les cas signalés d'hépatite A en Angleterre sont de 1 000 par an; même s'ils sont très sous-estimés, ils ne sont pas assez importants pour prôner une vaccination de masse. Le comité anglais conseille de vacciner préventivement les sujets à risque et l'entourage des cas déclarés le plus rapidement possible. La même recommandation existe en Espagne [17.43] et au Canada [17.44].

Cela amène donc, pour un pédiatre, à se poser la question de la vaccination dans une crèche devant un cas reconnu (chez le personnel ou chez les enfants). Le vaccin peut être utilisé à partir de 6 mois, même si l'AMM ne concerne que l'enfant de plus de 12 mois. Il faut donc avertir les parents de cette possibilité de protection et ne pas hésiter, s'ils sont d'accord, à vacciner les nourrissons en crèche en cas de contagion. Il faut par ailleurs rappeler l'obligation vaccinale aux personnels des crèches: malgré les recommandations officielles [17.22 , 17.45], beaucoup ne sont pas vaccinés.

Une étude théorique des coûts et bénéfices de cette vaccination autour des cas index en France a été récemment faite [17.29]. Elle montre que le bénéfice économique est important dans toutes les situations: contagion intrafamilial, dans une crèche ou dans une école maternelle, de l'ordre de 1 000 euros par cas symptomatique évité.

VII Recommandations actuelles et vaccins disponibles

Les recommandations actuelles, publiées au *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* [17.22] et dans le *Guide des vaccinations* [17.16], concernent les enfants et adolescents en établissements pour l'enfance et la jeunesse handicapée. Les recommandations concernent aussi les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B et toutes les hépatopathies chroniques et les homosexuels masculins. Il faut y ajouter les adultes travaillant dans des internats ou des services s'occupant de jeunes enfants, y compris le personnel des crèches et le personnel des hôpitaux [17.16 , 17.22]. La recommandation la plus importante, en dehors des malades atteints d'hépatopathies chroniques, concerne tous les enfants séjournant (même partiellement) en institution d'enfants handicapés. Il faut, pour beaucoup, y ajouter, même si la recommandation n'est pas spécifiée formellement, les enfants en internat scolaire, car il existe un risque majeur dans ces deux types de collectivité [17.45]

]. À ce propos, il faut bien se souvenir qu'une grande partie des adolescents faisant un séjour linguistique à l'étranger y vit en collectivité ou en internat et que le vaccin contre l'hépatite A est donc utile.

Les autres types de recommandations concernent l'enfant voyageur [17.46] à partir de l'âge de 1 an «voyageant dans un pays à risque» (la recommandation est à partir de l'âge de 2 ans aux États-Unis pour des raisons d'enregistrement des vaccins) [17.47 , 17.48].

Il faut cependant bien s'accorder sur la liste des pays à risque. En plus de tous les pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique centrale et du Sud, il faut y inclure tout le pourtour méditerranéen, y compris l'Italie, l'Espagne, le Portugal et la Grèce. Le CDC considère en effet qu'il est préférable de se protéger dans cette zone de haute endémicité [17.14]. La logique des Américains a été poussée jusqu'au bout puisque dans les États du sud et de l'ouest des États-Unis, où l'incidence était inférieure à celle observée en Italie ou au Portugal, on a procédé à une vaccination de masse des enfants contre l'hépatite A [17.26].

Enfin, il faut bien noter que la Catalogne a considéré que l'incidence de l'hépatite A (6,8 pour 100 000 habitants) était suffisante pour entreprendre une vaccination de masse [17.17]. Le chiffre français donné par le ministère de la Santé dans le *Guide des vaccinations* [17.16] est supérieur (autour de 13 pour 100 000 habitants), en raison de la grande hétérogénéité de la population française et des immigrations provenant de zones à risque.

Le vaccin est un vaccin entier inactivé. Différents vaccins sont disponibles en France. Les doses antigéniques, bien qu'exprimées avec des unités variables, sont grossièrement équivalentes. L'Havrix®, dans la posologie infantile, soit 720 unités ELISA de virus de l'hépatite A inactivé et purifié, est indiqué à partir de l'âge de 1 an. Le Vaqta® (25 unités de VHA) n'est pour le moment plus disponible en France. Quant à l'Avaxim®, son dosage pour adultes, 160 unités antigéniques, a une AMM à partir de l'âge de 2 ans. Sa présentation infantile (Avaxim® à 80 unités antigéniques) a une AMM à partir de l'âge de 1 an mais n'est pas actuellement distribuée en France.

Enfin, il existe un vaccin Twinrix enfant®, combinant la vaccination contre l'hépatite B et contre l'hépatite A (360 unités ELISA de VHA et 10 µg d'Ag HBs par dose).

Le schéma de vaccination comporte une injection dans le deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse chez l'enfant de moins de 2 ans. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose, suivie d'un rappel 6 à 12 ou 18 mois plus tard. La périodicité des rappels ultérieurs n'est pas déterminée avec précision. Elle pourrait être de 20 ans, voire plus, mais ne saurait être inférieure pour l'instant à 10 ans, selon les conseils des fabricants. Pour le vaccin combiné Twinrix®, la primovaccination comprend 3 doses, la première au jour J0, la deuxième 1 mois après la première dose et la troisième 6 mois après la première. Le vaccin contre l'hépatite A peut être fait dans la même séance que les autres vaccins destinés au voyageur, en particulier le vaccin contre la fièvre jaune. Les effets secondaires sont parfois locaux. Les réactions générales, fièvres et céphalées, sont très rares [17.16].

Le vaccin n'est pleinement protecteur que 2 à 4 semaines après l'injection. Aussi quand il a été commercialisé, certains ont conseillé pour un séjour en région de très forte endémie une injection d'immunoglobulines si le vaccin est effectué depuis moins de 4 semaines. Cette possibilité est encore mentionnée dans les recommandations américaines [17.23 , 17.28], mais pas dans les recommandations anglaises et françaises.

L'injection de rappel à 10 ou 20 ans est conseillée par beaucoup, en dehors des recommandations officielles. Un groupe d'experts a estimé qu'elle n'est probablement pas nécessaire chez le sujet sain, en raison de la persistance des anticorps et de la mémoire immunitaire [17.49].

Tableau 17.4 Vaccins exigés pour l'entrée à l'école dans les 50 États des États-Unis d'Amérique

États-Unis, 2002: vaccins exigés à l'entrée à l'école	
Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, rougeole, oreillons, rubéole	50/50
Hépatite B	44/50
Varicelle	26/50
Hépatite A	6/50
États-Unis, 2005: vaccination universelle contre l'hépatite A recommandée pour tous les enfants pendant la deuxième année de vie	

Retour au début

Conclusion

Le vaccin contre l'hépatite A sera probablement inclus avant l'année 2010 dans le programme élargi de vaccinations de l'OMS pour le tiers-monde. S'il n'y a pas d'indication à une vaccination de masse actuellement en France, il y a une indication formelle à vacciner les enfants voyageurs et ceux appartenant à des populations où le risque est important.

Le *tableau 17.4* a été publié par un journal de congrès reprenant l'actualité des communications au cours de l'*International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002, la grande réunion américaine de maladies infectieuses. Il concernait les vaccinations obligatoires aux États-Unis pour l'entrée à l'école, la réglementation étant propre à chaque État. Six États sur les 50 réclamaient pour l'entrée à l'école en 2002 une vaccination contre l'hépatite A. Puis, en 2005, les autorités américaines recommandaient la vaccination universelle de tous les enfants pendant la deuxième année de vie [17.26].

Le vaccin contre l'hépatite A est un vaccin remarquablement efficace et bien supporté. Les groupes à risque parmi les enfants sont nombreux et il faut les

protéger le mieux possible par cet excellent vaccin. De plus, en vaccinant l'enfant, on interrompt la transmission et on protège l'adulte.

Retour au début

Bibliographie

[17.1] Bell BP, Shapiro N, Margolis HS. Hepatitis A virus. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. New York: Saunders, 1998: 1865-81. Cité ici

[17.2] Koff R. Hepatitis A. Lancet 1998; 351: 1643-9. Cité ici

[17.3] Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infections in the United States: modelbased estimates and implications for childhood immunization. Pediatrics 2002; 109: 839-43. Cité ici

[17.4] Martin PMV, Gleize L, Demirtas G, Schneider M, Baudet JM, Biarez P et al. Epidémie d'hépatite A en Polynésie française en 1995-1996. BEH 1996; 44: 191-2. Cité ici

[17.5] Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. Hepatology 1997; 26: 1018-22. Cité ici

[17.6] Centeno MA, Bes DF, Sasbon JS. Mortality risk factors of a pediatric population with fulminant hepatic failure undergoing orthotopic liver transplantation in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2002; 3: 227-33. Cité ici

[17.7] Rosenblum L, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. J Infect Dis 1991; 164: 476-82. Cité ici

[17.8] Villarejos V, Serra J, Anderson-Visona K, Mosley J. Hepatitis A virus infection in households. Am J Epidemiol 1982; 115: 577-86. Cité ici

[17.9] Desenclos JA, McLafferty L. Community wide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centers and with increased transmission in young adult men in Florida, 1988-1989. J Epidemiol Commun Health 1993; 47: 269-73. Cité ici

[17.10] Pecoraro CA, Wasley AM. Changing trends in hepatitis A in the era of childhood vaccination. www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/index. Cité ici

[17.11] Buisson Y, Roue E, Molinie C, Laverdant C. Hepatitis A virus infections in the French army: epidemiology and prophylaxie. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. Enterically-transmitted hepatitis viruses. Tours: La Simarre, 1996: 78-84. Cité ici

- [17.12] Ferrer JF, Ducos-Mieral C, Jusot JF, Chevallier P, Chossegros P, Sepetjan M. Prevalence of viral hepatitis A in child care centers in the region of Lyon. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. Enterically-transmitted hepatitis viruses. Tours: La Simarre, 1996: 85-8. Cité ici
- [17.13] Sonder GJB, Van Steenbergen JE, Bovee LRM, Peerbooms PGH, Coutinho RA, Van den Hoek A. Hepatitis A virus immunity and seroconversion among contacts of acute hepatitis A patients in Amsterdam, 1996-2000: an evaluation of current prevention policy. *Am J Publ Health* 2004; 94: 1620-5. Cité ici
- [17.14] <http://www.cdc.gov/travel/>. Cité ici
- [17.15] Jacobsen KH, Koopmann JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 1005-22. Cité ici
- [17.16] Guide des vaccinations, 2006. www.sante.gouv.fr. Cité ici
- [17.17] Dominguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine* 2003; 21: 698-701. Cité ici
- [17.18] Dagan R. Universal Hepatitis A Vaccination: the Israel Paradigm. 22nd Annual Meeting ESPID. Tampere, Finland, may 2004. Cité ici
- [17.19] Van Gorkom J, Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Coutinho RA. Annual epidemics of hepatitis A in four large cities related to holiday travel among immigrant children. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1919-23. Cité ici
- [17.20] Laurichesse H, Peigue-Lafeuille H, Gibert R, Fuchs F, Beytout J, Rey M. Risk of Hepatitis A infection among young travelers to developing countries: the need for vaccination. *J Travel Med* 1997; 4: 195-6. Cité ici
- [17.21] Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann intern Med* 1989; 110: 838-9. Cité ici
- [17.22] Calendrier vaccinal 2005. *BEH* 2005; 29-30: 142-7 (www.invs.sante.fr/beh/). Cité ici
- [17.23] Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90. Cité ici
- [17.24] Keffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 3: 881-6. Cité ici
- [17.25] Ferreira CT, Da Silveira TR, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 258-61. Cité ici

- [17.26] ACIP. Prevention of hepatitis A through active and passive immunization. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55 (RR07): 1-23. Cité ici
- [17.27] Staes CJ, Schlenker TL, Risk I, Cannon KG, Harris H, Pavia AT et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000; 106: E54. Cité ici
- [17.28] Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-9. Cité ici
- [17.29] Pechevis M, Khoshnood B, Buteau L, Durand I, Piquard Y, Lafuma A. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection. *Vaccine* 2003; 21: 3556-64. Cité ici
- [17.30] Taliani G, Gaeta GB. Hepatitis A: postexposure prophylaxis. *Vaccine* 2003; 21: 2234-7. Cité ici
- [17.31] Craig AS, Schaffner W. Clinical practice: prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004; 350: 476-81. Cité ici
- [17.32] Bégué P, Bernuau J, Courouce AM, Desenclos JC, Cabo B et al. La prévention de la transmission du virus de l'hépatite A en situation épidémique. *BEH* 1996; 50: 219-25. Cité ici
- [17.33] Aszkenasy OM. A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 309-13. Cité ici
- [17.34] Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL Jr, Skinner JT, Williams IT et al. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 531-5. Cité ici
- [17.35] McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Tanttilla H, Bulkow L. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 733-9. Cité ici
- [17.36] Thorburn KM, Bohorques R, Stepak P, Smith LL, Jobb C, Smith JP. Immunization strategies to control a community-wide hepatitis A epidemic. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 461-7. Cité ici
- [17.37] Beytout J, Laurichesse H, Baud O, Gourdon F, Peigue-Lafeuille H, Rey M. Clues for post-exposure vaccination against hepatitis A. Experience of a regional infectious disease ward in the Auvergne, France. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1082. Cité ici
- [17.38] Severo CA, Abensur P, Buisson Y, Lafuma A, Detournay B, Pechevis M. An outbreak of hepatitis A in a French day-care center and efforts to combat it. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 139-44. Cité ici

- [17.39] Bonanni P, Colombai R, Franchi G, Lo Nostro A, Comodo N, Tiscione E. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 377-80. Cité ici
- [17.40] Mnithi J, Springthorpe V, Boulet J, Sattar S. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 757-63. Cité ici
- [17.41] Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME et al. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 2005; 23: 910-4. Cité ici
- [17.42] Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, Gungabissoon U, on behalf of PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection. *Commun Dis Public Health* 2001; 4: 213-27. Cité ici
- [17.43] Bruguera M, Buti M, Diago M, Garcia Bengoechea M, Jara P, Pedreira JD et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 341-6. Cité ici
- [17.44] Guide canadien d'immunisation, 6e édition: 2002. www.phac-aspc.gc.ca. Cité ici
- [17.45] Laurichesse H, Henquell C, Gourdon F, Grosjean I, Coulard J, Mabrut M et al. Hepatitis A and B in persons with learning disabilities living in institutions: the need for vaccination. *Infection* 1998; 26: 133-4. Cité ici
- [17.46] Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005. *BEH* 2005; 24-25: 117-25 (www.invs.sante.fr/beh/). Cité ici
- [17.47] Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002; 347: 505-16. Cité ici
- [17.48] Mackell SM. Vaccinations for the pediatric traveller. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1508-16. Cité ici
- [17.49] Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003; 362: 1065-71. Cité ici
- [17.50] Folge: Erkrankungen an Hepatitis A. www.rki.de (aktualisiert: März 2001).

Chapitre 18 Vaccins Multivalents: Interactions Antigéniques, Qualité et Durée de la Protection

Joël Gaudelus

Points essentiels

La complexité des programmes vaccinaux a rendu indispensable la réalisation de combinaisons vaccinales. Le fait de pouvoir disposer de vaccins multivalents est un progrès incontestable, permettant à la fois de diminuer le nombre d'injections et d'augmenter la couverture vaccinale. Le fait d'introduire un nouvel antigène et de l'ajouter à une combinaison déjà existante doit faire vérifier non seulement que cet antigène garde ses propriétés mais aussi qu'il ne modifie pas les propriétés des autres antigènes auxquels il est combiné (immunogénicité et efficacité comparables pour chacun des antigènes, pas de modification de la tolérance globale de la combinaison).

Pour nombre d'antigènes, les études d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale ont pu établir des corrélations entre un taux d'anticorps et la protection vis-à-vis de la maladie.

Pour d'autres, comme le vaccin antioquelucheux, aucune corrélation n'a pu être établie et seules des études d'efficacité permettent d'évaluer la protection.

Les études chez l'animal ont montré que la dose, la voie d'administration, le choix de la protéine porteuse et la présence d'un adjuvant sont des facteurs influençant l'augmentation ou la diminution de la réponse immune.

Les interactions physiques ou chimiques des différents composants d'une combinaison vaccinale peuvent être responsables d'une altération de la réponse immune.

La combinaison d'un vaccin habituellement administré avec un adjuvant avec un autre vaccin qui ne l'est pas peut aboutir au déplacement de l'adjuvant et à une immunogénicité réduite du premier vaccin.

L'exposition simultanée à de multiples antigènes conjugués peut avoir pour conséquence une augmentation ou une diminution de la réponse immune.

Les vaccins vivants peuvent interférer immunologiquement les uns avec les autres. Par exemple, un vaccin peut stimuler la production d'interféron et ainsi inhiber la réplication d'un autre virus.

Les combinaisons diphtérie, tétanos, coqueluche avec ou sans poliomyélite permettent une protection de longue durée. L'adjonction de la valence *Haemophilus b* aux vaccins antioquelucheux acellulaires diminue l'immunogénicité de l'*Haemophilus b*, mais heureusement n'en diminue pas l'efficacité. Il est essentiel d'insister sur la nécessité d'un rappel dans la deuxième année pour maintenir la protection.

Le fait d'ajouter à ces vaccins pentavalents le vaccin contre l'hépatite B a eu comme conséquence une diminution variable d'un vaccin à l'autre des titres d'anticorps anti-HBs par rapport à ceux obtenus par l'administration séparée du

pentavalent d'une part et du vaccin antihépatite B d'autre part.

Enfin, l'administration simultanée, en deux points séparés, de l'Hexavac® et du Prévenar® a montré une nouvelle baisse de l'immunogénicité vis-à-vis de l'hépatite B et a abouti au retrait de cet hexavalent. Ce phénomène n'a pas été retrouvé avec l'Infanrix Hexa®. Il est possible que le processus de fabrication soit en cause.

Les progrès de la vaccinologie permettent de concevoir un grand nombre de vaccins. L'introduction d'un nouveau vaccin vient compliquer des programmes vaccinaux de plus en plus sophistiqués et leur mise en œuvre. Il est devenu nécessaire, pour ne pas dire indispensable, de combiner des vaccins dans une seule seringue. Le fait d'ajouter un ou plusieurs antigènes à des combinaisons déjà existantes et éprouvées est susceptible de modifier la tolérance, l'immunogénicité voire l'efficacité de cet antigène, ou de chacun des autres auxquels il est combiné.

La mise au point de vaccins hexavalents immunisant simultanément contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'Haemophilus influenzae b et l'hépatite B en constitue un exemple.

Pour nombre d'antigènes, les études d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale ont pu établir des corrélations entre le taux d'anticorps et la protection vis-à-vis de la maladie. C'est le cas par exemple des vaccins antidiphtériques, antitétaniques, antipoliomyélitiques. Dans ce cas, les études d'immunogénicité peuvent suffire à évaluer la protection. Le recul dont on dispose vis-à-vis de ces «anciens vaccins» permet d'avoir une idée de la durée de la protection.

Pour d'autres vaccins, comme le vaccin anticoquelucheux, aucune corrélation n'a pu être établie entre un taux d'anticorps vis-à-vis d'un antigène spécifique et l'efficacité vaccinale, et le ou les anticorps protecteurs ne sont d'ailleurs pas connus. Pour ces vaccins, dont certains sont très récents, seules des études d'efficacité permettent d'évaluer la protection. Ces études sont longues, coûteuses et doivent être effectuées dans des pays où la prévalence de la maladie est élevée.

La réponse immune aux vaccins a été jusqu'ici évaluée avant tout par la mesure des anticorps dans le sérum. La réponse à médiation cellulaire n'a été que très peu évaluée. Le fait d'induire une mémoire immunitaire est un élément important dans la durée de la protection, dont la mesure exacte nécessite par définition un recul qui n'est possible qu'avec des vaccins étudiés depuis longtemps.

I Combinaisons vaccinales et système immunitaire

Les anticorps reconnaissent des épitopes dans une conformation déterminée sur les protéines ou les polysaccharides. La modification de ces épitopes par la préparation vaccinale peut modifier et réduire la capacité de transport de ces anticorps induits par le vaccin jusqu'à l'antigène.

La technique de préparation d'un antigène peut ainsi avoir des implications importantes dans l'immunogénicité et possiblement dans l'efficacité. La

comparaison de 13 vaccins antioquelucheux acellulaires utilisés dans les différents essais a montré que les taux d'anticorps spécifiques de la toxine pertussique (PT) étaient peu corrélés à la quantité de toxine pertussique présente dans le vaccin [18.1]. En revanche, la technique de préparation de l'antigène a une influence sur l'immunogénicité: les taux d'anticorps produits par unité d'antigène sont plus élevés lorsque la toxine pertussique inactivée est produite par recombinaison génétique que lorsque celle-ci est chimiquement inactivée par le formaldéhyde ou le glutaraldéhyde.

L'importance de la qualité de l'antigène est parfaitement illustrée par l'histoire du vaccin anti-*Haemophilus b*. Le taux des anticorps antipolysaccharides capsulaires est corrélé à la protection. La plupart des polysaccharides capsulaires ne sont que faiblement immunogènes, particulièrement chez le jeune enfant, et n'induisent pas de mémoire immunitaire [18.2 , 18.3]. Dès 1929, Avery et Goebel avaient démontré l'effet bénéfique sur l'immunogénicité de coupler le polysaccharide à une protéine porteuse [18.4]. Ce type de traitement permet de rendre l'antigène immunogène dès le tout jeune âge, augmente la réponse immune chez l'adulte et induit une mémoire immunitaire en transformant un antigène T indépendant en antigène T dépendant. La remarquable efficacité du vaccin conjugué anti-*Haemophilus b* est venue confirmer ces données. Ce qui est simple avec l'*Haemophilus* se complique avec les pneumocoques, qui possèdent de très nombreux sérotypes sans protection croisée. L'exposition simultanée à de multiples antigènes conjugués peut avoir pour conséquence une augmentation ou une diminution de la réponse immune [18.5 , 18.6].

Les études chez l'animal ont montré que la dose, la voie d'administration, le choix de la protéine porteuse et la présence d'un adjuvant sont des facteurs influençant l'augmentation ou la diminution de la réponse immune. D'une façon générale, une diminution de cette réponse survient plus fréquemment lorsque de grandes quantités de la protéine porteuse sont utilisées et que des titres élevés d'anticorps anti-protéine porteuse ont été fabriqués [18.7].

L'administration concurrente de 2 vaccins conjugués utilisant la même protéine peut aussi entraîner des interférences. Par exemple, une étude effectuée chez des nourrissons à qui on avait administré un vaccin anti-*Haemophilus* conjugué à l'anatoxine tétanique modifiée (PRP-T) et un vaccin antipneumococcique quadrivalent conjugué soit à l'anatoxine tétanique soit à l'anatoxine diphtérique montre que le taux d'anticorps anti-Hib est plus faible chez les enfants ayant reçu le vaccin antipneumococcique conjugué à l'anatoxine tétanique que celui des enfants ayant reçu le vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique [18.8]. Ces données montrent clairement que l'effet de l'administration antérieure ou concomitante de protéines utilisées dans les vaccins conjugués est imprévisible et doit être évalué pour chacune des combinaisons.

Les interactions physiques ou chimiques des différents composants d'une combinaison vaccinale peuvent être responsables d'une altération de la réponse immune. La combinaison d'un vaccin, généralement administré avec un adjuvant, avec un autre vaccin qui ne l'est pas peut aboutir au déplacement de l'adjuvant et à une immunogénicité réduite du premier

vaccin. Il est même possible que la liaison de l'adjuvant avec le second vaccin altère la réponse immunitaire de celui-ci. Les tampons, les stabilisateurs, les excipients existant dans un vaccin peuvent interférer avec les composants d'un autre vaccin.

Enfin, les vaccins vivants peuvent interférer immunologiquement les uns avec les autres. Par exemple, un vaccin pourrait stimuler les réponses immunes comme la production d'interféron et inhiber la réplication d'un autre virus.

Il Combinaisons diphtérie, tétanos, coqueluche avec ou sans poliomyélite: une protection de longue durée

Pour la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, il existe une corrélation entre le taux d'anticorps spécifiques et la protection vis-à-vis de la maladie. Ces combinaisons vaccinales ne sont pas récentes puisqu'une combinaison associant diphtérie, tétanos et coqueluche (DTC_{Coq}) a été développée en 1943 et mise sur le marché en 1948 aux États-Unis. L'adjonction du vaccin anticoquelucheux aux anatoxines diphtériques et tétaniques augmente l'immunogénicité de ces anatoxines si on la compare à celle induite par chacun des composants administrés seuls [18.9].

La combinaison du vaccin anti-polio inactivé (Pi) au DTC (anticoquelucheux à germes entiers) avait également montré une augmentation des anticorps neutralisants vis-à-vis des poliovirus, de la diphtérie et du tétanos et des anticorps agglutinants anticoquelucheux, par rapport aux taux obtenus par l'administration séparée des vaccins [18.10].

La comparaison de 3 schémas vaccinaux DTC-polio inactivé, DTC + polio inactivé en 2 points séparés ou DTC + polio oral montre dans une étude effectuée chez 320 enfants maliens un pourcentage de séroconversion de 100% pour les 3 types de virus polio avec les 2 schémas, DTC-polio inactivé et DTC + polio inactivé, mais les taux moyens d'anticorps sont plus élevés lorsque les 2 injections sont faites en 2 points séparés. Lors du rappel 1 an plus tard, les 2 groupes ont une excellente réponse anticorps vis-à-vis des poliovirus mais les titres moyens d'anticorps sont 2 fois plus élevés dans le groupe vacciné en 2 points séparés [18.11]. La comparaison de DTC-polio inactivé et DTC + polio oral montre dans une autre étude une très bonne immunogénicité vis-à-vis des poliovirus dans les 2 groupes [18.12]. Dans aucune de ces études, il n'y avait de diminution de la réponse anticorps pour les autres composants, diphtérie, tétanos et coqueluche.

Baker *et al.* [18.13] ont mis en évidence une diminution du taux des anticorps antitoxine pertussique (PT) et anti-hémagglutinine filamenteuse (FHA) lorsque le vaccin antipolio inactivé est associé au DTC (que ceux-ci soient effectués en 2 points séparés ou combinés) par rapport à l'administration DTC + antipolio oral. Enfin, Halperin *et al.* trouvent une baisse significative du taux des anticorps anticoquelucheux avec la combinaison DTC-polio inactivée comparativement à celle obtenue par l'administration DTC + polio inactivé [18.14].

Globalement, une baisse du taux des anticorps anticoquelucheux et antipolio peut se voir quand on combine dans une même seringue DTC_{Coq} et polio

inactivé mais les taux de séroconversion pour les poliovirus et les concentrations d'anticorps restent élevés avec les vaccins combinés. La signification clinique de cette diminution des anticorps n'est pas connue mais le recul qu'on possède avec ces vaccins permet d'être totalement rassurant en ce qui concerne la durée de la protection.

III Protection contre l'*Haemophilus influenzae* b

Il existe une corrélation entre les taux d'anticorps sériques anti-PRP (polyribosylribitol-phosphate) et la protection vis-à-vis des infections invasives à *Haemophilus* b. Les taux d'anticorps de 0,15 µg/mL, considéré comme taux protecteur «minimal», et de 1 µg/mL, considéré comme taux protecteur «de longue durée», ont été déterminés avec le vaccin anti-*Haemophilus* b polysaccharidique, utilisé avant les vaccins conjugués [18.15]. D'une part, l'incidence des infections à *Haemophilus* b (liée à l'âge) diminue nettement lorsqu'il existe une concentration sérique de 0,15 µg/mL ou plus, d'autre part l'efficacité du vaccin était corrélée avec l'induction d'un taux d'anticorps de 1 µg/mL ou plus par la vaccination [18.16]. Les déductions ont donc été qu'un taux d'anticorps de 0,15 µg/mL protège d'une bactériémie et que ce taux était vraisemblable chez les enfants ayant un taux après vaccination > 1 µg/mL.

Le taux de 0,15 µg/mL semble cohérent avec la diminution du taux des anticorps d'origine maternelle et l'incidence liée à l'âge des infections invasives à *Haemophilus* ainsi qu'avec quelques données sur la prophylaxie par des gammaglobulines chez des sujets à risque [18.17 , 18.18]. La conjugaison du polysaccharide avec une protéine a permis non seulement d'immuniser le petit nourrisson mais aussi d'augmenter la moyenne des titres d'anticorps à tous les âges et d'induire une mémoire immunitaire. En effet, l'existence de cellules mémoire de type B peut être déduite de l'effet rappel obtenu avec le polysaccharide seul chez les sujets vaccinés par le vaccin conjugué, qui simule mieux l'exposition à la bactérie [18.19]. Il est donc vraisemblable que l'induction d'anticorps par la vaccination même à des taux faibles (en pratique > 0,15 µg/mL) avec ces vaccins suffise à protéger, compte tenu de l'induction d'une mémoire immunitaire [18.20]. Le maître mot et la conclusion reviendront de toute façon à la surveillance épidémiologique des infections invasives à *Haemophilus influenzae* b dans les pays qui vaccinent.

A Combinaison du vaccin anti-*Haemophilus* b avec le DTCoq_e (anticoquelucheux à germes entiers)

L'administration séparée ou combinée du vaccin anti-*Haemophilus* b PRP-T n'a pas montré de différence dans les taux d'anticorps vis-à-vis des différents composants et le taux d'anticorps anti-PRP semblait comparable à celui obtenu par le vaccin PRP-T administré isolément, évalué dans d'autres études [18.21].

B Combinaison du vaccin anti-*Haemophilus* b avec le DTCoq_e-polio

Là encore, les taux des différents anticorps pour les différents composants ne sont pas significativement différents quand on compare la combinaison DTCoq_e-polio-Hib et DTCoq_e-polio + Hib en 2 points séparés [18.22], ou montrent des différences minimales [18.23], les anticorps restant à des taux suffisamment

élevés pour que la protection ne soit pas remise en cause.

Les données de surveillance clinique dans différents pays n'ont pas montré de différence d'efficacité quand on compare DTC seul et DTC-Hib vis-à-vis de la coqueluche [18.24], le vaccin anti-*Haemophilus* ayant une efficacité supérieure à 90% [18.25]. Au Canada [18.26], le taux d'infections invasives à Hib est resté très bas après la mise sur le marché du DTC-Hib.

C Combinaison du vaccin anti-*Haemophilus* b avec les combinaisons comportant un vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTC_a)

En se limitant aux combinaisons ayant utilisé le vaccin anti-*Haemophilus* b conjugué à l'anatoxine tétanique modifiée (PRP-T), le seul qui soit utilisé en France, mais en sachant que ces résultats sont retrouvés avec les autres types de vaccin anti-*Haemophilus* (PRP-D ou PRP-HbOC), il existe une diminution du taux des anticorps anti-*Haemophilus* b quand on combine le PRP-T et un vaccin anticoquelucheux acellulaire, comme le montrent les études [18.27 , 18.28 , 18.29] rapportées dans le *tableau 18.1* .

La première combinaison rapportée avec le vaccin DTC_a, produit par SmithKline Beecham (Infanrix®), et le PRP-T (Hiberix®) retrouve une nette diminution des anticorps anti-PRP chez les enfants finlandais recevant la combinaison vaccinale par rapport à ceux ayant reçu 2 injections séparées, alors que pour les autres composants (D, T, C_a), les réponses anticorps sont comparables [18.30]. Ces enfants, vaccinés selon le programme finlandais à 4 et 6 mois contre l'*Haemophilus*, ont eu un rappel à 24 mois par DTC_a et PRP-T. Ces 2 vaccins étaient donnés séparément à ceux qui avaient été primovaccinés par des vaccins administrés séparément, et ceux qui avaient été primovaccinés par une combinaison étaient randomisés pour recevoir le rappel soit séparément, soit de façon combinée. Malgré des différences importantes dans le taux d'anticorps anti-PRP à 7 mois, il y avait peu de différence dans les taux à 24 mois et, après rappel, tous les groupes ont montré une réponse forte, deux fois plus élevée cependant chez les sujets ayant été primovaccinés en 2 points séparés, mais sans différence notable entre le rappel combiné et le rappel en 2 points séparés chez les enfants primovaccinés par la combinaison [18.30].

Tableau 18.1 Anticorps anti-Hib. Comparaison des taux obtenus avec une combinaison DTC

DTC _a -PRP-T		Essais	Âge Mois	DTC _a + PRP-T		Ac C/S
% > 1 µg/mL	MGT			% > 1 µg/mL	MGT	
85	4,29	États-Unis (27)	2, 4, 6	100	7	0,61
91	2,83	Allemagne (28)	2, 3, 4	99	4,3	0,66
	1,78	Belgique (29)	3, 4, 5		6,19	0,29
	5,02	Turquie (29)	3, 4, 5		11,7	0,43

MGT: moyenne géométrique des titres. Ac C/S: rapport des anticorps anti-

Hib de la formule «combinée» sur la formule «séparée». Un rapport inférieur à 1 signifie une moindre immunogénicité de la formule «combinée».

La plupart des études montrent que les combinaisons DTC_α-Hib sont très immunogènes en rappel. Lorsque ces combinaisons sont utilisées en primovaccination, les réponses en anticorps vis-à-vis des composants DTC_α sont comparables, mais les anticorps anti-PRP ont des taux moindres que lorsque le vaccin anti-*Haemophilus b* est administré séparément.

D Ajout à la combinaison DTC_α-Hib du vaccin inactivé antipolio (Pi)

Cet ajout ne modifie pas la réponse immune vis-à-vis de chacun des antigènes. Dagan *et al.* ont comparé l'administration du DTC_α-Pi-Hib de SmithKline Beecham (Infanrix-Polio-Hib®) et du DTC_e-Pi-Hib d'Aventis Pasteur (Pentacoq®) donnés à 2, 4, 6 et 12 mois et montrent dans les 2 groupes une très bonne réponse anticorps après primovaccination et rappel [18.31]. Après la 3^e dose du vaccin pentavalent contenant le vaccin acellulaire, plus de 99% des nourrissons ont des taux d'anticorps anti-PRP supérieurs à 0,15 µg/mL. Seule une combinaison vaccinale DTC_α-Hib dans laquelle le vaccin acellulaire comporte 5 antigènes (Aventis Pasteur, Canada), avec ou sans antipolio injectable, ne montre pas de réduction du taux d'anticorps anti-PRP, que le vaccin anti-*Haemophilus b* soit combiné ou administré de façon séparée: plus de 98% des enfants ont des concentrations d'anti-PRP > 0,15 µg/mL [18.32 , 18.33].

E Ajout du vaccin anti-hépatite B

Le fait enfin d'ajouter le vaccin antihépatite B produit par recombinaison génétique pour obtenir en une seule administration un vaccin hexavalent ne modifie pas l'immunogénicité vis-à-vis de l'*Haemophilus b*.

Le vaccin hexavalent produit par Smith-Kline Beecham (DTC_α à 3 composants-Pi-Hib-HB: *Infanrix Hexa*®) a été comparé à l'administration simultanée en 2 points séparés de DTC_α-Pi-HB + Hib. Les moyennes géométriques des titres (GMT) des anticorps anti-PRP sont respectivement de 2,62 µg/mL (IC 95%: 2,1-3,2) et de 4,45 µg/mL (IC 95%: 3,6-5,5) dans le groupe «combiné» et le groupe «séparé». Dans le groupe ayant reçu l'hexavalent, 99,3% (IC 95%: 96,2-100) avaient des taux d'anticorps anti-PRP ≥ 0,15 µg/mL *versus* 100% (IC 95%: 97,4-100) dans le groupe vacciné en deux injections séparées. Des taux d'anticorps anti-PRP ≥ 1 µg/mL sont retrouvés respectivement dans 77,2% (IC 95%: 69,5-83,8) et 88,6% (IC 95%: 82,1-93,3) des cas dans les groupes «combinés» et «séparés» [18.34].

Un autre travail récent [18.35] ayant administré de façon combinée ou séparée DTC_α, anti-hépatite B, et PRP-T aboutit aux mêmes conclusions: GMT à 1,63 µg/mL dans le groupe combiné (DTC_α-HB-PRP-T) *versus* 6,26 µg/mL dans le groupe DTC_α-HB + PRP-T, et 6,15 µg/mL dans le groupe DTC_α + HB + PRP-T. Les pourcentages de sujets ayant des anticorps anti-PRP ≥ 0,15 µg/mL après 3 injections sont respectivement de 87,8%, 97,4% et 98,3%, et les pourcentages de

sujets ayant des anticorps anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ sont respectivement de 71,3%, 91,5% et 90,4%.

Enfin, les enfants ayant eu un taux inférieur à $1 \mu\text{g/mL}$ après la 3^e dose répondent bien à une injection de rappel de vaccin anti-*Haemophilus b* puisque 41/44 auront un taux d'anticorps anti-PRP $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ [18.35].

L'autre vaccin hexavalent fabriqué par Aventis Pasteur MSD (Hexavac®), dont les principales différences par rapport au vaccin précédemment cité sont d'une part de ne comporter que 2 antigènes (PT et FHA) comme vaccin anti-coquelucheux acellulaire et d'autre part d'avoir une quantité moindre d'antigène pour l'hépatite B (5 μg), a été comparé à deux administrations séparées de Pentavac® (DTC_a-Pi-Hib) et d'HBVax®. On compare donc ici deux formulations comportant toutes les deux un mélange PRP-T et un vaccin anti-coquelucheux acellulaire. Il n'est donc pas étonnant de ne pas trouver de différence. Signalons cependant que 68,6% des sujets ayant reçu l'hexavalent ont des taux $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ après les 3 premières injections versus 85,8% des sujets ayant reçu Pentavac® + HBVax®. Le pourcentage des sujets ayant un taux $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ est respectivement de 93,7% dans le groupe Hexavac® et de 99,7% dans le groupe Pentavac® + HBVax® [18.36].

La grande majorité des études montre donc que le fait de combiner un vaccin anti-coquelucheux acellulaire et le vaccin anti-*Haemophilus b* PRP-T diminue l'immunogénicité du vaccin anti-*Haemophilus b*, avec une baisse de la moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-PRP, une diminution du pourcentage d'enfants ayant un taux d'anticorps supérieur à $1 \mu\text{g/mL}$ après la 3^e injection en primovaccination et même parfois une tendance à la diminution du pourcentage d'enfants ayant des taux d'anticorps supérieurs à $0,15 \mu\text{g/mL}$. Cette diminution d'immunogénicité ne s'est pas accompagnée d'une diminution d'efficacité clinique dans un pays comme l'Allemagne, qui surveille activement les infections invasives à *Haemophilus b* [18.37] et qui vaccine avec le vaccin pentavalent comportant un coquelucheux acellulaire (Infanrix Polio Hib®).

L'existence d'une mémoire immunitaire, dont témoigne non seulement l'augmentation importante et rapide du taux des anticorps lors du rappel, mais aussi l'avidité des anticorps [18.38], est un phénomène important dans la durée de la protection.

IV Protection contre la coqueluche

Nous ne connaissons pas, en matière de vaccination anti-coquelucheuse, de corrélation nette entre immunogénicité et efficacité. Comme l'a rapporté Plotkin [18.39 , 18.40], deux essais menés en Suède ont montré que la toxine pertussique (PT) peut exercer à elle seule un certain degré de protection [18.41], un essai suggère que l'adjonction de l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) est utile, deux essais suggèrent que la pertactine (PRN) augmente l'efficacité de la toxine pertussique et un essai suggère que les agglutinogènes augmentent l'efficacité de ceux qui comportent PT, FHA et PRN [18.42]. Cherry et Olin, quant à eux, insistent sur l'importance de la pertactine dans l'efficacité des vaccins acellulaires [18.43].

Le vaccin à germes entiers a été introduit en France en 1959 et généralisé en 1966 lors de la combinaison avec les valences diphtérie, tétanos et poliomyélite, sous forme de DTCP® ou Tétracoq®. Il a été utilisé de manière exclusive en primovaccination et pour le rappel de 16-18 mois jusqu'en 1998. Le nombre de cas annuels déclarés en France est passé de 5 000 en 1950 à 86 en 1985 [18.44], prouvant l'efficacité du vaccin. Son efficacité protectrice, évaluée par l'Institut de veille sanitaire (InVs), est de l'ordre de 98% chez les vaccinés de 6 mois à 2 ans, de 94% chez ceux de 2 à 6 ans et de 95% entre 6 et 12 ans [18.45]. L'efficacité épidémiologique après 3 doses a été évaluée au Sénégal à 96% [18.46].

Dès 1990, quelques foyers épidémiques ont été rapportés chez de petits nourrissons, suggérant une résurgence de la maladie 25 ans après la généralisation de la vaccination [18.47], phénomène semblable à ce qui avait été observé aux États-Unis, qui utilisaient le même schéma vaccinal, à savoir 3 injections et un rappel [18.48 , 18.49]. Cette résurgence a été confirmée par une enquête nationale épidémiologique effectuée en 1993-1994 [18.50], avec augmentation des cas chez les sujets de plus de 10 ans et chez les nourrissons de moins de 6 mois. Ce profil est caractéristique d'un pays correctement vacciné par 3 injections et 1 rappel à 16-18 mois sans rappel ultérieur. Cette enquête avait par ailleurs mis en évidence que les contaminateurs sont principalement familiaux, partagés entre les parents et la fratrie, ce qui s'est confirmé depuis. Ces données s'expliquent par une baisse de l'immunité postvaccinale en l'absence de rappel [18.51]. Il existe donc une durée de protection limitée avec ce schéma vaccinal avec les vaccins à germes entiers.

Pour pouvoir protéger les nourrissons en l'absence de protection conférée par les anticorps maternels transmis, il devenait nécessaire d'effectuer un nouveau rappel, raison pour laquelle en 1998 le calendrier vaccinal a été modifié, avec le schéma recommandé suivant:

- primovaccination par un vaccin à germes entiers par 3 injections effectuées respectivement à 2, 3, 4 mois, le vaccin anticoquelucheux étant combiné aux autres vaccins recommandés à cet âge, à savoir diphtérie, tétanos, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* b;
- rappel à 16-18 mois avec une combinaison vaccinale comportant un vaccin anticoquelucheux soit à germes entiers, soit acellulaire;
- rappel à 11-13 ans avec une combinaison comportant un vaccin anticoquelucheux acellulaire.

L'âge du second rappel est discutable: l'évolution du taux des anticorps anti-PT après 3 injections et 1 rappel par un vaccin anticoquelucheux à germes entiers montre en effet une diminution rapide du taux de ces anticorps avec un niveau minimal à 5-6 ans [18.51]. Le choix de 11-13 ans devrait permettre de prolonger l'immunité et de protéger l'adolescent et l'adulte jeune qui sont les contaminateurs des nourrissons.

On dispose actuellement en France de 2 vaccins anticoquelucheux acellulaires destinés aux enfants et aux adolescents. L'un, produit par SmithKline Beecham (SB), comprend 3 antigènes: toxine pertussique (PT), hémagglutinine

filamenteuse (FHA), pertactine (PRN). Ce vaccin est intégré dans l'Infanrix®, l'Infanrix Polio® ou l'Infanrix Tetra®, l'Infanrix Polio Hib® ou l'Infanrix Quinta® et l'Infanrix Hexa®. L'autre, produit par Aventis Pasteur MSD (AP), ne comprend que 2 antigènes: PT et FHA. Ce vaccin est intégré dans le Tétravac® et le Pentavac®, l'Hexavac® ayant été retiré du marché.

Les études menées sur les vaccins acellulaires disponibles en France ont montré une efficacité protectrice après primovaccination par 3 doses:

- pour le vaccin SB:
 - de 89% (IC 95%: 77-95) dans les 12 mois suivant la vaccination dans l'étude de Schmitt *et al.* [18.52];
 - de 84% (IC 95%: 76-89) dans les 12 mois suivant la vaccination dans l'étude de Greco *et al.* [18.53] et de 78% (IC 95%: 62-87) 19 à 23 mois après la vaccination;
- pour le vaccin AP: de 85% (IC 95%: 62-93) à 12 mois et de 96% (IC 95%: 71-100) 12 mois après vaccination [18.46].

La comparaison du vaccin à germes entiers français avec un vaccin acellulaire n'est possible qu'à travers l'étude de Simondon *et al.* [18.46] et montre que le vaccin à germes entiers a un pouvoir protecteur plus élevé que le vaccin acellulaire: 96% *versus* 86%.

D'une façon générale, la comparaison en termes d'efficacité des meilleurs vaccins à germes entiers, c'est-à-dire ceux dont l'efficacité est supérieure à 90% aux vaccins acellulaires, montre une différence de l'ordre de 5 à 10%, toujours en faveur des vaccins à germes entiers [18.46 , 18.52 , 18.54 , 18.55].

Le travail de Olin *et al.* [18.56] a comparé le vaccin à germes entiers utilisé au Royaume-Uni, dont l'efficacité est de l'ordre de 95%, à 3 vaccins acellulaires: vaccin à 2 composants (PT et FHA) de SmithKline Beecham (SB), vaccin à 3 composants (PT, FHA et PRN) de Chiron Vaccines et vaccin à 5 composants (PT, FHA, PRN et fimbriae 2 et 3) d'Aventis Pasteur MSD. Cette étude montre que durant la période de suivi (en moyenne 22 mois), après la 3^e dose de vaccin, les vaccins à 3 composants et 5 composants ne diffèrent pas significativement du vaccin à germes entiers en ce qui concerne la protection vis-à-vis des coqueluches typiques (toux spasmodique, d'au moins 3 semaines, avec culture positive). Le vaccin à 3 composants protège mieux que le vaccin à 2 composants vis-à-vis des coqueluches typiques et des infections coquelucheuses à partir de la 1^{re} dose et entre la 2^e et la 3^e dose. Enfin, le vaccin à 3 composants est moins efficace que le vaccin à 5 composants et le vaccin à germes entiers contre toutes les formes de coqueluche confirmée par la culture, quelles que soient la durée et la sévérité de la toux [18.56].

Les vaccins acellulaires sont efficaces, comme le montre la surveillance de l'épidémiologie en Suède [18.57], où l'incidence de la coqueluche est passée de 150 pour 100 000 en 1994 à 16 pour 100 000 en 1998, les enfants ayant été vaccinés principalement avec le vaccin SB à 3 composants à partir de janvier 1996 et la couverture vaccinale étant de l'ordre de 95% [18.57].

Peu de données existent concernant la durée de la protection conférée par les

vaccins acellulaires. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation établie entre le type, la quantité d'anticorps et la protection vis-à-vis de la maladie, 2 études ont comparé 2 groupes d'enfants âgés de 2,5 à 5 ans, 1 à 3 ans après vaccination (3 doses + 1 rappel) soit par le vaccin acellulaire à 3 composants de SmithKline Beecham (SB), soit par le Pentacoq® à germes entiers d'Aventis Pasteur MSD [18.58 , 18.59]. Elles montrent qu'il y a au moins équivalence en ce qui concerne les taux d'anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-PRN. Il en est de même pour ce qui est de l'exploration de l'immunité cellulaire entre les 2 groupes, qu'il s'agisse de la prolifération cellulaire ou de la sécrétion de cytokines.

Un modèle murin d'infection respiratoire a été mis au point pour comparer l'immunité des vaccins antioquelucheux vis-à-vis d'une infection due à des isolats de *Bordetella pertussis* exprimant des toxines et des adhésines différentes [18.60]. Le vaccin acellulaire à 3 composants de SB induit dans ce modèle une immunité efficace quels que soient les isolats utilisés pour l'infection, ce qui n'est pas le cas avec un vaccin à 2 composants fabriqué par le même laboratoire [18.61].

Enfin, les études les plus récentes effectuées en Italie montrent que 5 ans après le début de la vaccination par le vaccin acellulaire à 3 composants de SB, l'efficacité reste de 84% [18.62].

V Protection contre l'hépatite B

Il est en règle admis que les sujets qui ont un taux d'anticorps supérieurs à 10 mUI par mL après vaccination sont protégés au moins d'une hépatite à expression clinique et d'une infection chronique. Les enfants s'immunisent particulièrement bien [18.63], de même que les adolescents [18.64]. L'efficacité du vaccin anti-hépatite B a été montrée par de nombreux essais cliniques [18.65 , 18.66 , 18.67]. La protection est voisine de 100% chez les sujets ayant eu un taux d'anticorps supérieur à 10 mUI/mL après vaccination. Le taux d'anticorps baisse relativement vite après la vaccination mais la diminution du taux d'anticorps sériques au-dessous du seuil considéré comme le seuil de protection ne signifie pas absence de protection. L'existence d'une mémoire immunologique permet, en cas d'infection, une réponse anamnестique protectrice, favorisée par la relativement longue durée d'incubation de la maladie [18.68].

L'existence de cette mémoire immunologique repose sur des données biologiques: rapide augmentation des anticorps à la suite de l'administration d'une dose de rappel 5 à 12 ans après la primovaccination, y compris chez des sujets très peu exposés à des rappels naturels par exposition au virus [18.68]. Des tests *in vitro* attestent par ailleurs de cette mémoire immunologique [18.69]. Que les sujets présentent ou non des anticorps résiduels plusieurs années après la vaccination, on observe une similitude des réponses à des tests de stimulation des lymphocytes B mémoire. L'existence de cette mémoire immunologique et son efficacité dans la durée de la protection ont été confirmées par des données épidémiologiques obtenues dans le cadre des études de suivi de cohortes de sujets à haut risque, portant sur des périodes allant jusqu'à 12 ans [18.68]. Ces études ont montré, chez les sujets immunologiquement compétents ayant répondu à la primovaccination malgré des contacts fréquents avec le virus de l'hépatite B attestés biologiquement, malgré des proportions de sujets

ayant des taux d'anticorps inférieurs à 10 mUI par mL allant jusqu'à 50% dans certaines études, l'absence quasi totale d'infections aiguës symptomatiques et d'infections chroniques. Ce sont ces données qui ont permis de supprimer les rappels chez les sujets immunologiquement compétents [18.70].

Des travaux récents suggèrent que l'importance de la mémoire immunitaire et, par conséquent, la qualité de la réponse immune secondaire pourraient être corrélées à la réponse en anticorps induite par la primovaccination. La dose d'antigène ainsi que sa structure sont des éléments importants déterminant la réponse anticorps et le développement de la mémoire immunitaire [18.71].

A Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α

Les études montrent que dans cette combinaison l'immunogénicité du vaccin anti-hépatite B est parfaitement conservée [18.72 , 18.73].

B Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α-Hib

Seuls les titres d'anticorps anti-PRP sont abaissés dans cette combinaison quand on compare DTC_α-PRP-T-HB, DTC_α-HB + PRP-T, DTC_α + HB + PRP-T; il n'y a pas de différences d'immunogénicité pour les autres valences.

C Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α-Pi-Hib, ou vaccins hexavalents

1 Hexavac® (Aventis Pasteur MSD)

L'immunogénicité de l'Hexavac® vis-à-vis de l'hépatite B a été comparée à celle de l'administration séparée Pentavac® + HBVax®, la quantité d'antigène recombinant étant de 5 µg. Trois doses étaient administrées respectivement à 2, 4 et 6 mois. Un mois après la 3^e dose, on note une diminution de la moyenne géométrique des titres d'anticorps vis-à-vis de l'hépatite B dans le groupe combiné par rapport au groupe ayant reçu 2 injections séparées, respectivement 434 (IC 95%: 362-520) et 983 (IC 95%: 871-1 109). Le pourcentage d'enfants ayant un taux d'anticorps supérieur ou égal à 10 UI/mL n'apparaît pas significativement différent: 96,6% dans le groupe combiné et 100% dans le groupe ayant reçu séparément le vaccin anti-hépatite B [18.36].

2 Infanrix Hexa® (SmithKline Beecham)

Dans l'étude de Schmitt *et al.* [18.34], l'immunogénicité du vaccin hexavalent est comparée à l'administration séparée de DTC_α-Pi-HB et Hib. Le vaccin est administré à 2, 3 et 4 mois. La quantité d'antigène recombinant est de 10 µg. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-hépatite B est un peu plus basse dans le groupe combiné (393; IC 95%: 316-489) que dans le groupe à administration séparée (524,9; IC 95%: 424-650). Le pourcentage d'enfants ayant un taux d'anticorps supérieur ou égal à 10 mUI/mL est de 98,6% dans les 2 groupes.

Il faut noter que les deux études publiées sur l'immunogénicité des vaccins hexavalents en ce qui concerne le vaccin antihépatite B ne correspondent pas au calendrier vaccinal français puisque les recommandations sont

actuellement de 3 doses, correspondant au schéma 0, 1, 5 à 12 ou 0, 2, 5 à 12 mois et ne comportent que 3 injections. Une étude a été réalisée à 3, 5 et 12 mois avec le vaccin Infanrix Hexa®.

Lorsque l'Hexavac® est administré simultanément au Prévenar® (vaccination en 2 points séparés), on note une diminution de l'immunogénicité vis-à-vis de l'hépatite B. Le fait que plus de 50% d'enfants ont un taux d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 mUI/mL 7 à 9 ans après administration d'Hexavac® (3 injections dans les 6 premiers mois et 1 rappel à 15-17 mois) et que parmi ces enfants plus de 10% gardent des taux inférieurs à 10 mUI/mL après une nouvelle injection a fait suspendre l'Hexavac®. Il est possible que le procédé de fabrication soit à l'origine de la diminution de l'immunogénicité de l'antigène HBs. Actuellement en France, seul l'Infanrix Hexa® est disponible et peut être utilisé.

Retour au début

Conclusion

La mise au point de vaccins multivalents est un progrès considérable, permettant de vacciner efficacement et de protéger vis-à-vis de plusieurs maladies en une seule injection. Bon nombre d'incertitudes existent quant à la durée de protection de certains vaccins, surtout des plus récents. Il a fallu entre 25 et 30 ans aux États-Unis comme en France pour constater une résurgence de la coqueluche des petits nourrissons et des adultes jeunes, conséquence de l'absence de rappel après 16-18 mois. Le fait de combiner un vaccin anticoquelucheux acellulaire avec le vaccin anti-*Haemophilus b* conjugué à l'anatoxine tétanique modifiée diminue l'immunogénicité de ce dernier, ce qui ne veut pas dire que la qualité de la protection est moindre ni que sa durée est plus courte. Seules les études de surveillance épidémiologique rigoureuses peuvent répondre formellement à cette question. Chez les sujets immunocompétents répondant à la vaccination, c'est-à-dire pratiquement tous les enfants, la durée de la protection vis-à-vis de l'hépatite B est probablement très longue. Cependant la combinaison du vaccin anti-hépatite B avec 5 autres valences dans un des vaccins hexavalents s'est accompagnée d'une diminution de l'immunogénicité vis-à-vis de l'hépatite B, qui s'accroît lorsque ce vaccin est effectué en association avec le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué. Pour ce même vaccin, 10% des enfants ne montrent pas d'effet rappel 7 à 9 ans après la primovaccination. Il est possible qu'un processus de fabrication soit en cause, mais cet exemple montre bien la nécessité d'évaluer l'immunogénicité et la protection vis-à-vis de chacune des valences chaque fois qu'on en rajoute une. La mise à disposition de ces vaccins multivalents est cependant un progrès important qui devrait pouvoir optimiser la couverture vaccinale.

Retour au début

Bibliographie

[18.1] Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines. Overview and serologic response. Pediatrics 1995; 96: 548-57.

Cité ici

[18.2] Moskela M, Leinonen M, Haiva VM et al. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 45-50. Cité ici

[18.3] Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela PH. Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children. A double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977; 60: 730-7. Cité ici

[18.4] Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins. II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. *J Exp Med* 1929; 50: 522-50. Cité ici

[18.5] Castillo de Febres O, Decker MD, Estopinan M et al. Enhanced antibody response in Venezuelan infants immunized with Haemophilus influenzae type b - tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 635-9. Cité ici

[18.6] Barington T, Skettrup M, Juul L, Heilman C. Non-specific suppression of the antibody response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines by preimmunization with vaccine components. *Infect Immun* 1993; 61: 432-8. Cité ici

[18.7] Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann NY Acad Sci* 1995; 754: 35-47. Cité ici

[18.8] Dagan R, Eskola J, Lecler C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998; 66: 2093-8. Cité ici

[18.9] Spiller V, Barnes JM, Holt LB, Cullington DE. Immunization against diphtheria and whooping cough: combined vs. separate inoculations. *Br Med J* 1955; 2: 639-42. Cité ici

[18.10] Bordt DE, Whalen JW, Boyer PA et al. Poliomyelitis component in quadruple antigen. *JAMA* 1960; 174: 1166-9. Cité ici

[18.11] Drucker J, Soula G, Diallo O, Fabre P. Evaluation of a new combined inactivated DPT-polio vaccine. *Dev Biol Stand* 1986; 65: 145-51. Cité ici

[18.12] Qureshi AW, Zulfiqar I, Raza A, Siddiqi N. Comparison of immunogenicity of combined DPT-inactivated injectable oral polio vaccine (DPT-IPV) and association of DPT and attenuated oral polio vaccine (DPT + OPV) in Pakistan children. *J Pak Med Assoc* 1989; 39: 31-5. Cité ici

[18.13] Baker JD, Halperin SA, Edwards K et al. Antibody response to Bordetella pertussis antigens after immunisation with American and Canadian whole-cell vaccines. *J Pediatr* 1992; 121: 523-7. Cité ici

[18.14] Halperin SA, Langley JM, Eastwood BJ. Effect of inactivated poliovirus vaccine on the antibody response to Bordetella pertussis antigens when combined with diphtheria-tetanus vaccination. Clin Infect Dis 1996; 22: 59-62. Cité ici

[18.15] Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis 1983; 147: 1100. Cité ici

[18.16] Makela PH, Peltola H, Kayhty H et al. Polysaccharide vaccines of group A Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae type b: a field trial in Finland. J Infect Dis 1977; 136 (Suppl): S43-S50. Cité ici

[18.17] Santosham M, Reid R, Ambrosino DM et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b infections in high risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. N Engl J Med 1987; 317: 923-9. Cité ici

[18.18] Kayhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with Haemophilus influenzae conjugate vaccines. Biologicals 1994; 22: 397-402. Cité ici

[18.19] Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the first year of life: plain Haemophilus influenzae type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. Eur J Pediatr 1997; 156: 18-24. Cité ici

[18.20] Goldblatt D, Richmond P, Millard E, Thornton C, Miller E. The induction of immunologic memory after vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and acellular - pertussis - containing diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine combination. J Infect Dis 1999; 180: 538-41. Cité ici

[18.21] Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 758-63. Cité ici

[18.22] Gold R, Scheifele D, Barreto L et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1994; 124: 323-7. Cité ici

[18.23] Dagan R, Botujansky C, Watemberg N et al. Safety and immunogenicity in young infants of Haemophilus b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis enhanced inactivated poliovirus vaccine. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 356-62. Cité ici

[18.24] Amir J, Melamed R, Bader J et al. Immunogenicity and safety of a liquid combination of DT-PRP T vs. lyophilized PRP-T reconstituted with DTP vaccine. Vaccine 1997; 15: 149-54. Cité ici

[18.25] Lagos R, Horwitz I, Toro J et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventive invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 216-22. Cité ici

[18.26] Scheifele DW. Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Immunisation Monitoring Program Active (IMPACT) of the Canadian Paediatric Society and the laboratory centre for Disease Control. *Can Med Assoc J* 1996; 154: 1041-7. Cité ici

[18.27] Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI et al. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid/acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two, four and six month old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 863-70. Cité ici

[18.28] Liese JG, Harzer E, Hosbach P et al. Hib antibody response of a combined DtaPPRP-T conjugate vaccine compared to separate injections in infants (Abstract G 105). Abstracts of the 36th Interscience conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy. Washington DC: American Society for Microbiology, 1996. Cité ici

[18.29] Hoppenbrouwers K, Kanra G, Silier T et al. Priming effect of the combined DTaP/Act Hib vaccine (abstract 73). Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Paris: May 1997. Cité ici

[18.30] Eskola J, Olander RM, Hovi T et al. Randomised trial of the effect of coadministration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996; 348: 1688-92. Cité ici

[18.31] Dagan R, Igbaria K, Piglansky L et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b - tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1113-21. Cité ici

[18.32] Mills E, Gold R, Thippawong J et al. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four, and six months of age. *Vaccine* 1998; 16: 576-85. Cité ici

[18.33] Lee CY, Thippawong J, Huang LM et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999; 103: 25-30. Cité ici

[18.34] Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given

as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137: 304-12. Cité ici

[18.35] Greenberg DP, Wong VK, Partridge S et al. Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1135-40. Cité ici

[18.36] Mallet E, Fabre P, Pines E et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1119-27. Cité ici

[18.37] Schmitt HJ. Combined Hib vaccines: demonstrated efficacy in the field. In: Abstracts book Vaccination in Progress. Progress in vaccination. October 26-27, 2000, Berlin, Germany. Cité ici

[18.38] Goldblatt D, Vaz AR, Miller E. Antibody avidity as a surrogate marker of successful priming by *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines following infant immunization. *J Infect Dis* 1998; 177: 1112-5. Cité ici

[18.39] Plotkin SA, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 508-17. Cité ici

[18.40] Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 63-75. Cité ici

[18.41] Trollfors B, Taranger J, Lagergard T et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995; 333: 1045-50. Cité ici

[18.42] Plotkin SA, Loupi E, Lang J et al. Acellular vaccine efficacy trials [Letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 913-4. Cité ici

[18.43] Cherry JD, Olin P. The science and fiction of pertussis vaccines. *Pediatrics* 1999; 104: 1381-3. Cité ici

[18.44] Karsenty JY, Roure C, Vidal-Trecan G. La coqueluche en France. *BEH* 1990; 19: 81-4. Cité ici

[18.45] Baron S, Grimpel E, Daurat G et al. Estimation épidémiologique de l'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse au cours d'épidémies en collectivité. *Arch Pediatr* 1997; 4: 744-50. Cité ici

[18.46] Simondon F, Preziosi MP, Yann A et al. A randomized double blind clinical trial comparing a 2 component acellular pertussis vaccine to a whole cell vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997; 15: 1606-12. Cité ici

[18.47] Bégué P, Grimpel E, Roure C, Guiso N. La coqueluche en France: nécessité de la mise en place d'une surveillance. *BEH* 1992; 48: 227-8. Cité ici

[18.48] Bass JW, Stephenson SR. The return of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:

141-4. Cité ici

[18.49] Bass JW, Wittler RR. Return of epidemic pertussis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 343-5. Cité ici

[18.50] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E et al. Epidemiology of pertussis in french hospitals in 1993 and 1994; thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 412-8. Cité ici

[18.51] Grimprel E, Bégué P, Anjak I, Njamkepo E, Francois P, Guiso N. Long term human serum antibody responses after immunisation with whole cell pertussis vaccine in France. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 93-7. Cité ici

[18.52] Schmitt HJ, Von Konig CH, Neiss A et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275: 37-41. Cité ici

[18.53] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8. Cité ici

[18.54] Heininger U, Cherry JD, Stehr K et al. Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole cell component DTP vaccine in German children after household exposure. Pertussis vaccine study group. *Pediatrics* 1998; 102: 546-53. Cité ici

[18.55] Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E et al. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 20: 1038-44. Cité ici

[18.56] Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two component, three component and five component acellular pertussis vaccines compared with whole cell pertussis vaccine. Ad Hoc group for the study of pertussis vaccine. *Lancet* 1997; 350: 1569-77. Cité ici

[18.57] Olin P, Hallander HO. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden. *Eurosurveillance* 1999; 4: 128-9. Cité ici

[18.58] Guiso N, Bégué P, Cohen R, Gaudelus J, Olivier C, Vie Le Sage F et al. Comparison of pertussis antibody levels in children up to 5 years of age primed at 2, 3, 4 months and boosted in the second year of life with either DTPa or DTPw based combination vaccines, in France. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy): 62 [abstract]. Cité ici

[18.59] Meyer CU, Guiso N, Bégué P, Cohen R, Gaudelus J, Olivier C et al. Cell-mediated immunity in children 2,5 to 5 years of age 1-3 years after vaccination with either DTaP or DTwP based combination vaccines in France. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy): 63 [abstract]. Cité ici

[18.60] Guiso N, Capiou C, Carletti G, Poolman J, Hauser P. Intranasal murine

model of Bordetella pertussis infection. I. Prediction of protection in human infants by acellular vaccines. Vaccine 1999; 17: 2366-76. Cité ici

[18.61] Boursaux-Eude C, Thiberge G, Carletti G, Guiso N. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection. II. Sequence variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. Vaccine 1999; 17: 2651-60. Cité ici

[18.62] Salmaso S et al. Long term safety and efficacy evaluations of acellular vaccines. Inpharma Weekly 1999; 1 (Suppl): 21-2. Cité ici

[18.63] Greenberg DP, Vadheim CM, Wong WK et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 590-6. Cité ici

[18.64] Cassidy W, Watson B, William K et al. Immunogenicity of alternative hepatitis B vaccination regimens in healthy adolescents (abstract 1177, AASLD). Hepatology 1995; 22: 401a. Cité ici

[18.65] Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled trial in a high risk population in the US. N Engl J Med 1980; 303: 833-41. Cité ici

[18.66] Crosnier J, Jungers P, Courouce AM et al. Randomised placebo controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical staff. Lancet 1981; i: 455-9. Cité ici

[18.67] Hadler SG, Francis DP, Maynard JE et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med 1986; 315: 209-14. Cité ici

[18.68] West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. Vaccine 1996; 14: 1019-27. Cité ici

[18.69] Wismans PJ, Van Hattum J, De Gast GC et al. The spot-ELISA: a sensitive in vitro method to study the immune response to hepatitis B surface antigen. Clin Exp Immun 1989; 78: 75-8. Cité ici

[18.70] European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355: 561-5. Cité ici

[18.71] Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. Vaccine 2001; 19: 877-85. Cité ici

[18.72] Kanra G, Ceyhan M, Ecevit Z et al. Primary vaccination of infants with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B vaccine. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 998-1000. Cité ici

[18.73] Usonis V, Bakasenas V, Willems P, Clemens R. Feasibility study of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine and comparison of clinical reactions and immune responses with diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTPa) and hepatitis B vaccines applied as mixed or injected into separate limbs. *Vaccine* 1997; 15: 1680-6. Cité ici

Chapitre 19 Vaccins Polysaccharidiques Conjugués

Philippe Reinert

Joël Gaudelus

Points essentiels

Parmi les bactéries responsables d'infections sévères en particulier chez l'enfant, *Haemophilus influenzae* de type b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* ont en commun la particularité de synthétiser une capsule polysaccharidique, responsable de leur virulence. Cette capsule, immunogène, induit des anticorps protecteurs.

Les premiers vaccins furent constitués à partir de polysaccharides purifiés. La réponse immunitaire ne fut franche que chez les enfants âgés de plus de 18 mois, expliquant la faible efficacité clinique de tels vaccins. De plus, il n'existait pas de réponse anamnétique lors d'un rappel. Enfin le portage pharyngé des germes correspondants n'était pas diminué.

En conjuguant les polysaccharides capsulaires à une protéine antigénique (anatoxine diphtérique ou tétanique le plus souvent), la réponse immunitaire est profondément modifiée et devient thymodépendante, ce qui entraîne:

- une réponse anticorps dès les premières semaines de la vie;
- une réponse anamnétique lors des rappels;
- une diminution voire une disparition du germe dans le pharynx;
- et au total un taux d'anticorps plus élevé et plus prolongé.

L'efficacité clinique de tels vaccins est la plupart du temps remarquable tant par leur action directe sur les vaccinés que par leur effet indirect sur les non vaccinés (effet altruiste).

La technique de la conjugaison est théoriquement applicable à toutes les bactéries comportant une capsule polysaccharidique.

Un grand nombre de bactéries souvent responsables d'infections sévères telles Neisseria méningitidis, Haemophilus influenzae b et Streptococcus pneumoniae ont en commun de synthétiser une capsule de nature polysaccharidique qui est un facteur essentiel de leur virulence.

Cette capsule leur permet d'échapper aux mécanismes de défense de l'organisme; en revanche, l'immunité développée par l'hôte repose essentiellement sur l'action protectrice des anticorps dirigés contre ce polysaccharide capsulaire.

Ces anticorps sont initialement de type IgM puis, pour une plus grande part, de type IgG2.

Pendant les premières semaines de la vie, le nourrisson est protégé par les anticorps maternels, mais le transfert placentaire des IgG2 est faible (par rapport aux IgG1).

Malheureusement, la synthèse des IgG2 par l'enfant nécessite des lymphocytes B matures (maturation des récepteurs au CD21 surtout); or ceux-ci sont pleinement fonctionnels après 2 ans: ce déficit physiologique en IgG2 explique la fréquence des infections invasives provoquées par ces trois germes entre 6 et 24 mois.

I Antigènes thymo-indépendants

Les polysides capsulaires se polymérisent avec établissement de ponts de liaison entre les récepteurs antigéniques situés à la surface des lymphocytes B [19.1].

Parallèlement, une activation des récepteurs CD21 est déclenchée par la fraction C3d du complément qui s'est fixée à la surface du polyside: celle-ci provoque une activation des lymphocytes B qui vont progressivement se transformer en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

Ainsi, un vaccin constitué uniquement de polysides, tels que le vaccin pneumococcique à 23 valences, n'entraînera une réponse anticorps, de sous-classe IgG2, qu'après 24 mois (fig. 19.1).

Par ailleurs, cette réponse immunologique, n'impliquant ni les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) ni les Th2, est incapable d'induire une mémoire immunitaire T ou B [19.2]. Il n'y aura donc pas d'effet rappel lors d'une nouvelle administration de l'antigène polysidique (fig. 19.2).

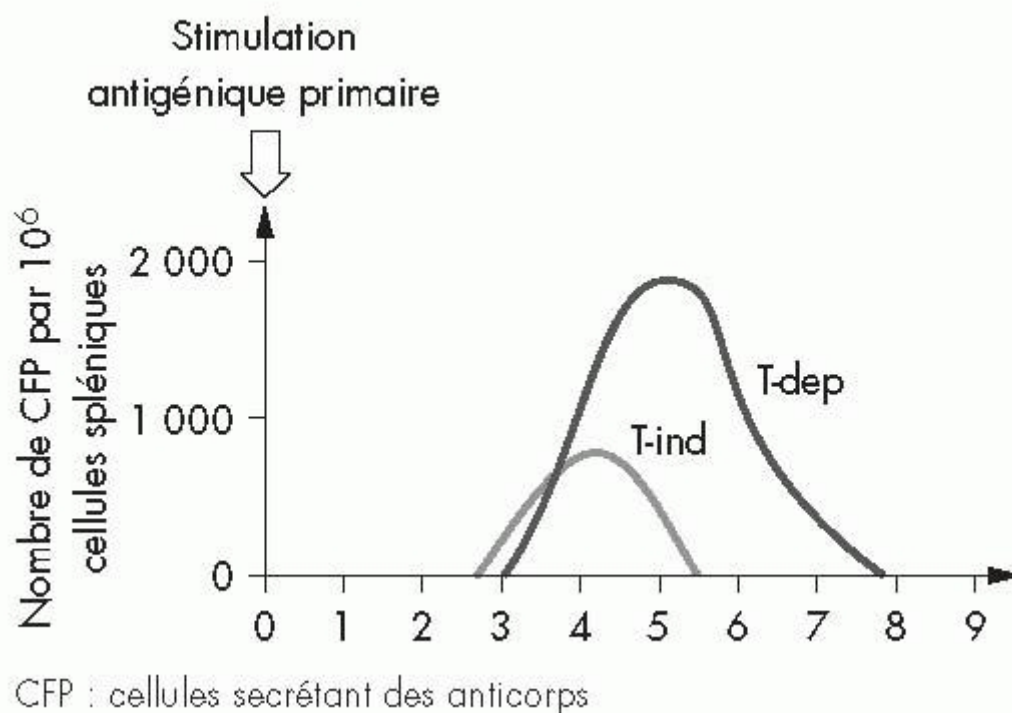


Figure 19.1 Cinétique comparée des anticorps après une première stimulation antigénique chez la souris (vaccins T-dépendants et T-indépendants) (d'après Roitt et Doniach)

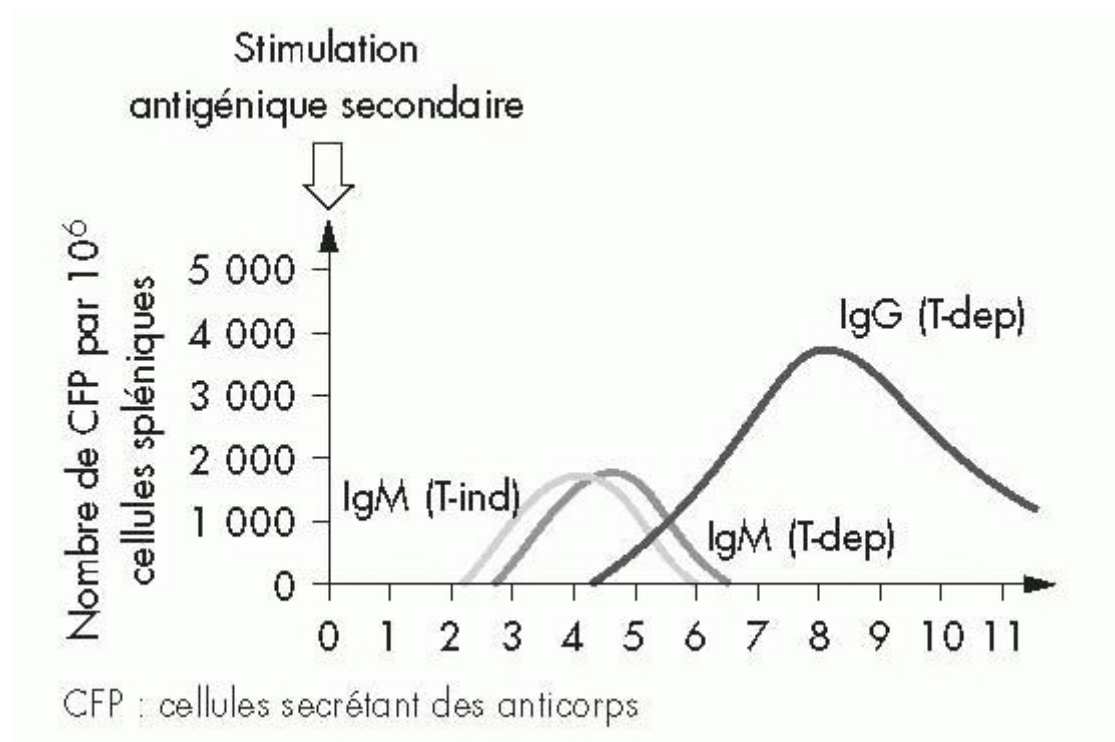


Figure 19.2 Cinétique comparée des anticorps après un rappel chez la souris (vaccins T-dépendants et T-indépendants) (d'après Roitt et Doniach)

II Apport de la conjugaison d'un antigène protéique à un polysaccharide: réponse thymodépendante

Dès 1920, Avery et Gorbel [19.3] avaient démontré que l'antigénicité des polysaccharides était considérablement augmentée en établissant une liaison chimique de ce polysaccharide à une protéine; ce n'est que 50 ans plus tard que Schneerson *et al.* [19.4] mirent cette théorie en application avec la synthèse du premier vaccin anti-*Haemophilus*, couplant le polyribitol phosphate (extrait de la capsule d'*Haemophilus b*) à une protéine vaccinale.

La conjugaison transforme le comportement immunologique du polysaccharide en lui faisant bénéficier des propriétés immunologiques thymodépendantes d'une protéine [19.2].

Schématiquement, les différentes étapes sont les suivantes (fig. 19.3):

- reconnaissance du polysaccharide conjugué par les récepteurs spécifiques du lymphocyte B;
- internalisation de l'antigène conjugué par les cellules présentatrices de l'antigène (la protéine étant ainsi le cheval de Troie du polysaccharide!);
- dégradation de la protéine en peptides présentés à la surface cellulaire avec les molécules de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité);
- activation des cellules T spécifiques, qui vont à leur tour activer les lymphocytes B (sans utiliser les récepteurs CD21) avec l'intervention de IL4, 5 et 6;
- la dernière étape sera la transformation des lymphocytes B en

plasmocytes sécréteurs d'anticorps IgG1 de forte avidité et en cellules B mémoire.

Ainsi, les avantages des vaccins conjugués sont multiples:

- en premier lieu, ils induisent une réponse immunitaire protectrice dès les premières semaines de la vie;
- à tous les âges, les réponses primaires et lors des rappels sont plus élevées que pour les vaccins thymo-indépendants (fig. 19.1 et 19.2): ces anticorps produits sont fonctionnellement plus actifs tant pour le pouvoir opsonisant, l'avidité, que pour la bactéricidie;

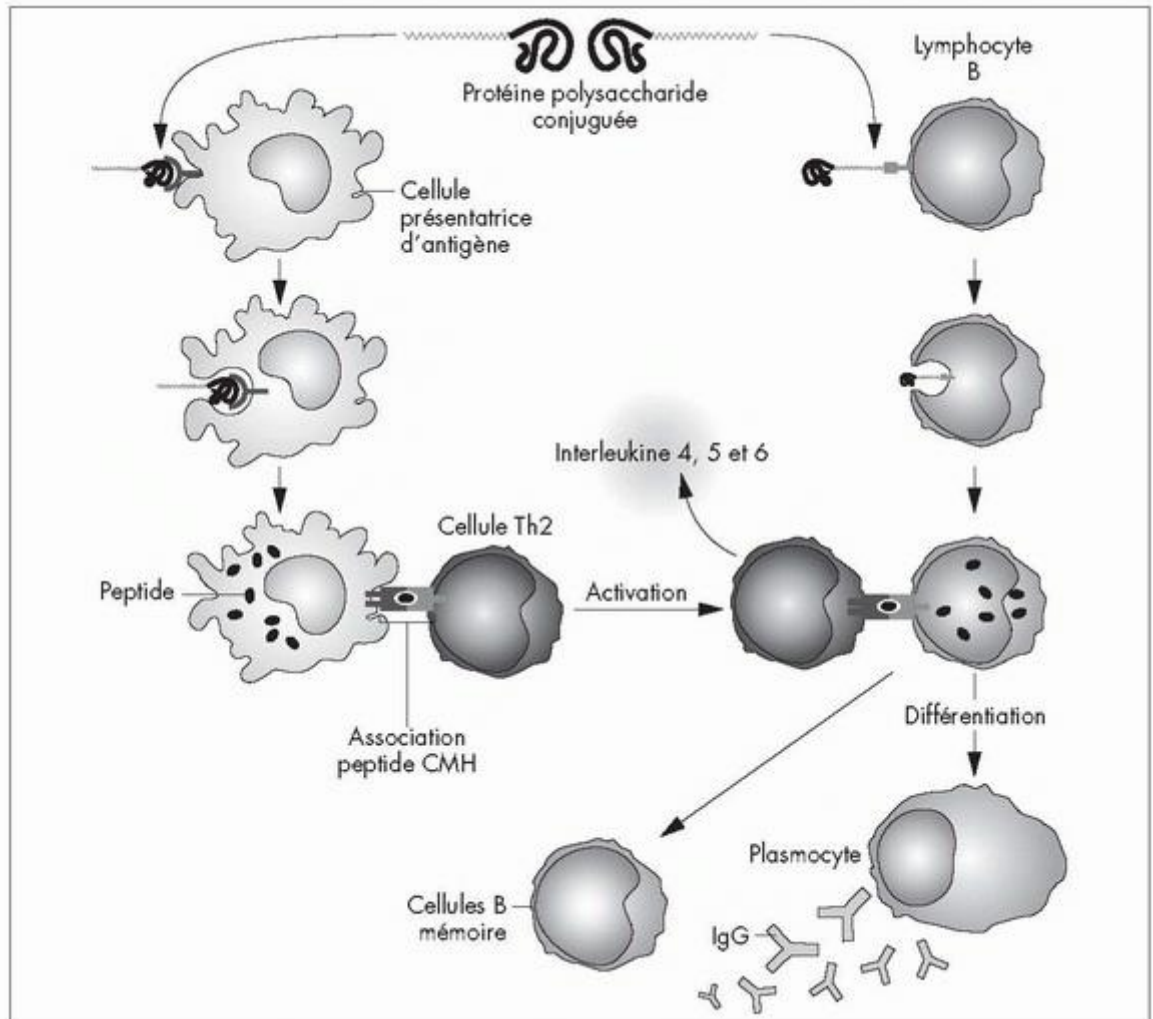


Figure 19.3 Antigénicité des vaccins conjugués (d'après Mackay, 2001)

- une immunité au niveau des muqueuses apparaît (transsudat d'IgG et synthèse d'IgA sécrétoire), entraînant une diminution voire une disparition du germe en cause, ce qui provoquera une immunité de groupe (vaccins altruistes);
- l'induction d'une mémoire immunitaire va entraîner une protection prolongée et, de ce fait, nécessitera moins de rappels.

III Protéines utilisées: protéines *carrier*

Parmi les nombreuses protéines antigéniques utilisées [19.5], le choix s'est fait pour les antigènes vaccinaux utilisés depuis longtemps, dont on connaissait le

pouvoir antigénique chez le nourrisson et la bonne tolérance: il s'agit des toxines détoxifiées de la diphtérie et du tétanos (anatoxines), de variant diphtérique CRM 197, HbOC et d'une protéine de la membrane externe du méningocoque de type b, OMP. Pour des raisons mal connues, l'antigénicité varie suivant la protéine utilisée et le polysaccharide: ainsi la liaison *Haemophilus*-tétanos obtient la meilleure réponse alors que pour les polysaccharides pneumococciques, le variant diphtérique est le plus performant. La cinétique de réponse varie aussi suivant la protéine *carrier*. La protéine OMP couplée au PRP de l'*Haemophilus* provoque une réponse anticorps précoce, alors que les taux observés après une troisième injection sont plus faibles comparés aux vaccins PRP-T et PRP-HbOC.

IV Principaux vaccins conjugués

A Vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib)

Le premier vaccin utilisé était constitué du polysaccharide PRP [19.6]: sa faible immunogénicité avant 18 mois explique sa modeste efficacité clinique, inférieure à 50%.

La conjugaison eut ici un effet spectaculaire, avec une efficacité comprise entre 84 et 95%; de plus, la quasi-disparition du germe au niveau du pharynx explique l'immunité de groupe spectaculaire obtenue même avec une couverture vaccinale modérée. Plus de 15 ans après sa généralisation, le vaccin est toujours aussi efficace sans émergence de nouveaux sérotypes.

B Vaccins conjugués contre *Neisseria meningitidis* du sérotype C

Alors que les vaccins polysaccharidiques contenant les sérotypes A, C et A, C, W135, Y sont toujours utilisés, des vaccins conjugués soit à l'anatoxine tétanique soit à la protéine CRM 197 furent mis rapidement au point pour lutter contre l'épidémie d'infections invasives à méningocoque C qui sévissait au Royaume-Uni. Les résultats furent ici aussi spectaculaires, mais les effets sur le portage pharyngé plus difficiles à démontrer.

C Vaccins contre *Neisseria meningitidis* A, C, W135, Y

Plus récemment, d'autres sérotypes furent conjugués [19.7]: si les réponses anticorps sont plus élevées par rapport aux taux obtenus avec les vaccins polysaccharidiques, il est trop tôt pour savoir si la protection induite égale les vaccins méningococciques C conjugués.

D Vaccins contre *Streptococcus pneumoniae*

Si plus de 90 sérotypes de pneumocoques répartis dans 45 sérogroupes sont identifiés, seule une vingtaine sont responsables d'infections chez l'homme. Il fut donc plus difficile de concevoir un vaccin conjugué, sachant que sa tolérance diminuait en fonction du nombre de valences. Un premier choix a retenu les 7 sérotypes les plus virulents, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F (ce qui représente en France 70% des souches responsables d'infections invasives).

Son efficacité dans la prévention des infections invasives est remarquable. Son action préventive sur les otites à pneumocoque est modérée. Enfin, si le portage

pharyngé des sérotypes vaccinaux diminue surtout après le rappel effectué vers 12-15 mois, on assiste à l'émergence de nouveaux sérotypes, toutefois rarement responsables d'infections invasives.

La situation est donc plus complexe que pour *Haemophilus b*. L'arrivée prochaine d'un vaccin conjugué à 13 valences incluant les sérotypes émergents devrait peut-être résoudre le problème [19.8].

E Autres vaccins conjugués

D'autres vaccins conjugués sont actuellement en développement: contre *Salmonella typhi* et *Streptococcus B*. D'une façon générale, tous les germes porteurs d'une capsule polysaccharidique sont susceptibles de bénéficier de la conjugaison.

V Rappel par un vaccin polysaccharidique

Il fut découvert tôt qu'un rappel par un vaccin polysaccharidique chez un animal vacciné par un vaccin conjugué entraînait une réponse anticorps importante. Quelques essais chez l'enfant ont confirmé ces faits en utilisant le vaccin polysaccharidique à 23 valences.

Si les taux obtenus pour la plupart des sérotypes sont supérieurs de 20 à 40% à ceux observés après rappel par vaccin conjugué, il n'a pas été démontré une efficacité clinique correspondante, le pouvoir opsonisant des anticorps étant probablement moindre.

Retour au début

Bibliographie

[19.1] Fritzell B. Les vaccins conjugués. *Thérapie* 2005; 60: 249-55. Cité ici

[19.2] Ada G. Advances in immunology and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345 (14): 1042-52. Cité ici

[19.3] Avery GT, Gorbel WF. Chemoimmunological studies on conjugated carbohydrate proteins. *J Exp Med* 1929; 50: 533-50. Cité ici

[19.4] Schneerson R, Barrera O, Sutton A et al. Preparation, characterization and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide protein conjugates. *J Exp Med* 1980; 152: 361-76. Cité ici

[19.5] Wenger JD, Ward JI. In: Plotkin SA, Orenstein Wa, Offit PA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Elsevier, 2004: 229-68. Cité ici

[19.6] Teare EL, Fairley CK, White J et al. Efficacy of Hib vaccines. *Lancet* 1994; 344: 828-9. Cité ici

[19.7] Keyserling H, Papa T, Koranyi K et al. Safety, immunogenicity and immune memory of a novel meningococcal ACY W135 polysaccharide diphtheria toxoid

conjugated vaccine in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159 (10): 907-13. Cité ici

[19.8] Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugated vaccines (1998-2006). Vaccine 2007; 25: 2194-212. Cité ici

Chapitre 20 Vaccin Contre les Infections Invasives à *Haemophilus* de Type b

Philippe Reinert

Points essentiels

Le vaccin anti-*Haemophilus* b est le premier vaccin polysaccharidique conjugué mis au point et commercialisé. Immunogène dès les premières semaines de la vie, induisant une réponse anamnétique élevée après le rappel et faisant disparaître le portage pharyngé du germe, il a provoqué la quasi-disparition des infections invasives à *Haemophilus* b dans les pays à couverture vaccinale élevée. Malheureusement moins de 10% des enfants de la planète ont pu en bénéficier en 2004.

Les infections à Haemophilus de type b touchent l'enfant entre 3 mois et 5 ans. Elles sont fréquentes et souvent graves. Le caractère invasif de l'Haemophilus est lié à sa capsule contenant un polysaccharide: le polyribosyl ribitol phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins Haemophilus influenzae b (Hib). Hib appartient à la flore commensale des voies aériennes de l'enfant et de l'adulte. La colonisation débute tôt, après la naissance et plus de 80% l'ont rencontrée avant l'âge de 2 ans. Les manifestations invasives d'Hib sont les méningites, les bactériémies, les cellulites, les arthrites, les pneumonies et les otites. Exceptionnelles avant 3 mois, leur incidence augmente brutalement entre 4 et 6 mois pour atteindre un maximum entre 6 mois et 1 an, puis décroît pour disparaître après 5 ans. Ces infections sont plus fréquentes lorsque l'enfant est en crèche, dans certaines ethnies (Inuits, Alaska) ou en cas d'asplénie anatomique ou fonctionnelle (drépanocytose, par exemple).

Aucune région n'échappe à Hib, mais l'incidence varie suivant les pays: 20 à 60/100 000 enfants aux États-Unis, 52/100 000 en Scandinavie, et 27/100 000 en France, ce qui représentait 1 000 infections invasives par an avant la vaccination dont 600 méningites [20.1].

Les méningites en sont la manifestation la plus fréquente (60%) et la plus grave: 3% de décès et 10 à 15% de séquelles neurologiques en France [20.2]. Si les méningites surviennent essentiellement entre 3 et 18 mois, les épiglottites se rencontrent vers 18 mois et sont l'apanage des pays du nord.

La gravité des infections invasives à Haemophilus b a donc justifié tôt la recherche d'un vaccin.

En effet dès 1933, Fothergill et Wright [20.3] ont démontré que les anticorps spécifiques dirigés contre la capsule polysaccharidique de l'Haemophilus étaient bactéricides in vitro et protecteurs dans la maladie expérimentale de la souris. En 1944, Alexander [20.4], en dosant ces anticorps chez l'enfant, les mit en évidence dans le sérum des nourrissons de moins de 3 mois (anticorps maternels d'origine transplacentaire), observa leur disparition les deux premières années puis leur réapparition progressive, ce qui expliquait pourquoi ces infections invasives n'étaient observées qu'entre 3 et 24 mois.

Il devenait logique d'administrer des immunoglobulines hyperimmunes chez les enfants à haut risque [20.5]: leur effet protecteur fut démontré.

I Vaccin polysaccharidique

L'étape suivante, tout aussi logique consista, en 1974, à tester l'immunogénicité du polysaccharide PRP [20.6] et à définir les taux d'anticorps protecteurs. En s'aidant des infections expérimentales chez le rat, des traitements substitutifs chez l'enfant agammaglobulinémique et des taux observés chez l'adulte, il est admis que pour l'animal, 0,05 mg/mL d'anticorps antipolysaccharidique est nécessaire. Pour l'enfant les taux sont compris entre 0,15 et 1 mg/mL [20.7]. Au fur et à mesure des essais cliniques, on a admis que 0,15 était le taux protecteur, mais que pour obtenir une immunité prolongée d'au moins 1 an après une vaccination, il fallait exiger un taux d'un microgramme 1 mois après la vaccination. Alors que chez la souris le PRP induisait une franche réponse anticorps, une grande déconvenue fut de constater les faibles séroconversions chez les enfants de moins de 2 ans: 45% des enfants de moins de 18 mois avaient des anticorps protecteurs, 75% des moins de 2 ans et 90% après 2 ans. De plus, aucun effet rappel ne fut observé.

Des essais cliniques furent cependant entrepris en Finlande [20.8] et aux États-Unis [20.9], les résultats furent différents d'une région à l'autre mais schématiquement l'efficacité chez les moins de 18 mois fut comprise entre 1% et 62% alors qu'elle dépassait 90% pour la tranche 18-71 mois. Un essai, dans le Minnesota conclut même à un effet négatif du vaccin (- 82%), ce qui n'a jamais été réellement compris [20.10].

Les progrès de l'immunologie permirent de comprendre que les antigènes polysaccharidiques tels que le PRP ne peuvent se fixer que sur les lymphocytes B matures et sont incapables de déclencher la réaction en cascade: phagocytose macrophagique, stimulation des lymphocytes T et amplification de la réponse B (antigène thymo-indépendant).

De plus, les récepteurs membranaires de lymphocytes B n'étant matures chez l'enfant que vers 2 ans, on comprend pourquoi le vaccin PRP donna d'aussi mauvais résultats chez le nourrisson.

II Vaccins conjugués

C'est le mérite de Schneerson et Robbins [20.11] en 1980 d'avoir conjugué le PRP à un antigène protéique (en l'occurrence vaccinal) et démontré que dans ces conditions le PRP se comportait comme un antigène thymodépendant. Il devient alors capable d'induire une réponse anticorps élevée dès les premières semaines de vie et de provoquer une réponse anamnétique. Cette découverte a ouvert l'ère des vaccins conjugués, véritable révolution en vaccinologie.

À la différence des vaccins polysaccharidiques, on découvrit secondairement l'effet sur le portage pharyngé des vaccins conjugués [20.12]: la synthèse d'anticorps au niveau des muqueuses entraîne la diminution voire la disparition des germes pathogènes, ici *Haemophilus b* entraînant une immunité de groupe, les enfants vaccinés protégeant les enfants de l'entourage qui ne le sont pas (vaccin altruiste).

Plusieurs protéines ont été utilisées pour la conjugaison au PRP:

- l'anatoxine diphtérique (PRP-D) [20.13];
- la toxine diphtérique mutante non toxique (PRP-CRM 197);
- une protéine d'une membrane externe de *Neisseria meningitidis* B (PRP-OMP);
- l'anatoxine tétanique (PRP-T).

III Vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique (PRP-D)

Premier vaccin conjugué par Schneerson et Robbins (1987) [20.11], il s'est montré chez l'adulte très immunogène avec des moyennes géométriques de 200 mg/mL, jamais obtenues avec un vaccin polysaccharidique. Chez les enfants de plus de 15 mois une seule dose permet d'atteindre le taux de 1 mg/mL et une seconde dose ne fut pas nécessaire pour obtenir une protection prolongée. En revanche, avec les schémas vaccinaux 2, 4, 6 mois ou 4, 6 mois, les réponses immunitaires furent décevantes avec des moyennes comprises entre 0,06 et 0,04 après la première dose 0,28 et 0,63 après la seconde ou troisième dose, le pourcentage d'enfants dépassant 1 mg/mL étant de 45%. Après ces schémas vaccinaux le déclin des anticorps était rapide après 12 mois. Enfin un essai de protection des nourrissons en Alaska, où les infections à Hib sont particulièrement précoces, fut un échec. Ce vaccin fut alors retiré du marché.

IV Vaccin conjugué à une protéine membranaire du méningocoque B (PRP-OMP)

La protéine est ici constituée d'une vésicule volumineuse bien visible au microscope à balayage, contenant des lipopolysaccharides et les protéines membranaires proprement dites expliquant sans doute la relative fragilité des liaisons covalentes [20.14].

Ce vaccin s'individualise des autres par le fait que la première dose induit une réponse anticorps élevée dès la sixième semaine, 15 à 80% des enfants atteignant 1 mg/mL (la moyenne géométrique allant de 0,83 à 2,69).

Curieusement, les secondes et troisièmes doses n'entraînent pas d'élévation considérable des taux, la moyenne géométrique allant de 0,84 à 4. Il fut donc admis qu'une troisième injection n'était pas nécessaire. En revanche, des taux inférieurs à 0,15 furent observés chez un quart des enfants 1 an après la vaccination rendant indispensable un rappel à 12/15 mois.

Les anticorps induits par la PRP-OMP sont de type IgG1, opsonisants et bactéricides mais de faible avidité par comparaison aux vaccins PRP-T et HbOC [20.15].

Peu de temps après la commercialisation 19 lots, soit 23% de la production, se sont révélés inactifs, cet échec étant attribué à une instabilité de la conjugaison.

Quoi qu'il en soit les essais d'efficacité obtinrent une protection de l'ordre de 95% avec un schéma trois doses.

En conclusion, le mérite du vaccin PRP-OMP est d'être protecteur dès la

première dose, avantage incontestable dans les pays où les infections invasives à Hib sont précoces comme l'Alaska.

V Vaccin conjugué à une protéine diphtérique mutante (PRP-CRM 197) HbOC

Constitué d'oligosaccharides liés par une liaison covalente à une protéine extraite d'un mutant d'une toxine diphtérique CRM 197, il est particulièrement stable [20.16].

À la différence du précédent la première injection entraîne rarement un taux protecteur d'anticorps. En revanche, après la troisième injection les moyennes géométriques obtenues sont comprises entre 3,08 et 13,72, 94% des enfants dépassant 1 mg/mL.

Les anticorps persistent à un taux élevé au cours de la seconde année ce qui ne dispense pas du rappel vers 12/15 mois. Ils sont de type IgG1 et sont bactéricides. Chez les enfants déficients en IgG2 ou IgA, drépanocytaires, infectés par le VIH ou ayant présenté une infection à Hib avant 1 an, le vaccin HbOC s'est montré parfaitement immunogène.

Devant de tels résultats biologiques, on ne sera pas surpris que l'efficacité sur le terrain fût proche de 100%.

La tolérance du vaccin évaluée après plusieurs millions de doses administrées est considérée comme excellente: 2% d'érythèmes et ou d'induration sont observés quand le vaccin est injecté seul. Associé à diphtérie et tétanos, ces minimes réactions touchent 19% des enfants.

En pratique le schéma vaccinal comprend 3 doses à 2, 4, 6 mois ou 2, 3, 4 mois et un rappel entre 12 et 15 mois.

VI Vaccin conjugué à une protéine tétanique (PRP-T)

Initialement étudié par Claesson [20.17], son procédé de fabrication est identique à celui du PRP-D. Ici le choix de l'antigène tétanique fut justifié par ses fortes propriétés immunogéniques. C'est par ailleurs une protéine parfaitement connue chez l'enfant.

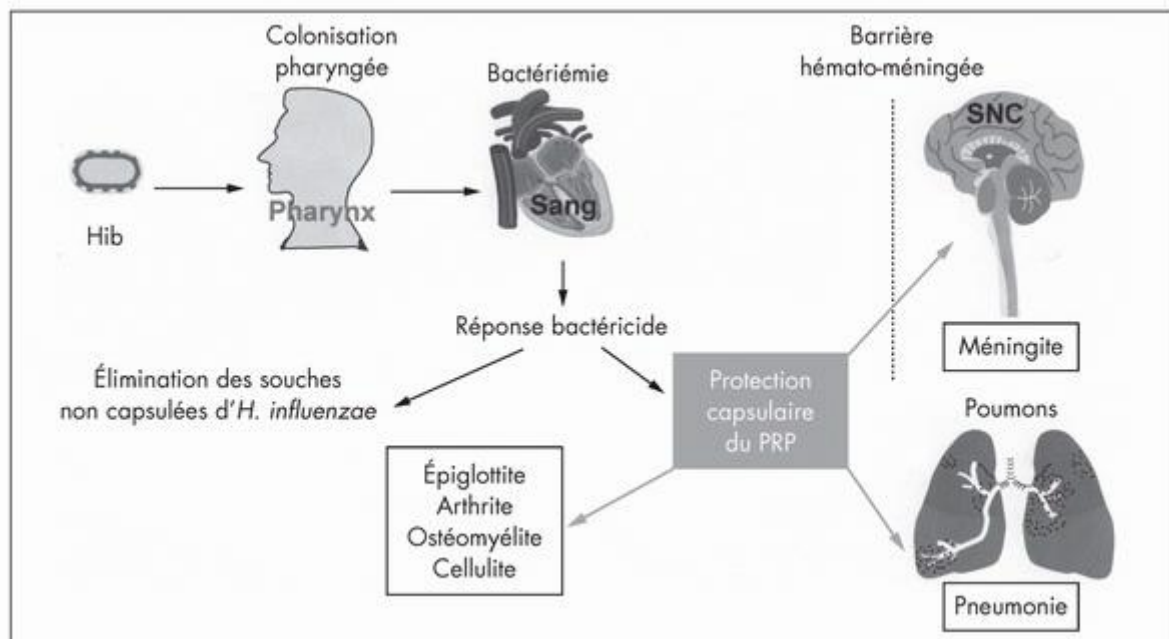


Figure 20.1 Pathogénécité (d'après Borderon JC. Arch Pediatr 1995; 2: 249-54)

L'immunogénécité de ce vaccin est proche de l'HbOC. Chez l'adulte et le grand enfant, les taux obtenus après une dose sont supérieurs à 10 mg/mL.

Chez le nourrisson après deux doses, 70 à 100% des enfants atteignent la barre d'un microgramme/mL, les moyennes géométriques étant comprises entre 5 et 10 mg/mL: on considère donc que PRP-T est le vaccin le plus immunogène des 4 vaccins conjugués après 3 doses (fig. 20.1) [20.18].

L'efficacité clinique du vaccin PRP-T a été parfaitement démontrée au cours d'études contrôlées comprenant plusieurs dizaines de milliers d'enfants. Une première étude a commencé au Royaume-Uni en 1990 avec un schéma 4, 6, 14 mois comprenant 250 000 enfants [20.19 , 20.20].

Deux cas de méningites sont survenus après l'administration d'une seule dose, mais aucun cas n'a été observé chez les enfants complètement vaccinés alors que 21 infections invasives sont survenues dans le groupe contrôle. Une seconde étude [20.21] a été conduite dans la région d'Oxford sur 27 000 enfants avec un schéma 2, 3, 4 mois: un seul échec est survenu, contre 11 chez les témoins.

En France, dans le Val de Marne [20.22], nous avons pu mener un essai de prévention entre 1991 et 1993 sur 23 000 enfants avec un schéma 2, 3, 4 mois, le PRP-T étant associé au vaccin DT Coq Polio. Aucune méningite ou épiglottite n'est survenue chez les vaccinés alors que l'incidence des méningites variait de 8 à 20 cas par an au cours des années précédentes.

Il a été plus difficile d'évaluer l'efficacité du vaccin anti-*Haemophilus* sur les pneumonies: c'est le mérite de Mulholland [20.23 , 20.24] en Gambie dans un essai portant sur 42 000 enfants, d'avoir démontré un effet protecteur contre les pneumonies à Hib de 100%; la protection globale étant de 95% (schéma: 2, 3, 4 mois). Un travail proche, au Chili [20.25] chez 71 000 enfants a obtenu une

efficacité de 91,7% sur les méningites et 80% sur les pneumonies.

Devant ces résultats remarquables, la Finlande [20.26] fut le premier pays à mettre en place une vaccination généralisée en janvier 1990. Le schéma vaccinal adopté fut une injection à 4 et 6 mois suivie d'un rappel entre 14 et 18 mois. Après 97 000 vaccinations, aucun enfant ayant reçu deux doses de vaccin ne présenta d'infection invasive à Hib (ce qui n'est pas le cas pour les 3 autres vaccins conjugués).

En France, seul le vaccin PRP-T est disponible depuis 1993. D'après le réseau EPIBAC [20.27], l'incidence des infections invasives entre 1993 et 1996 est passée de 1 000 à 500/an tandis que les méningites ont vu leur nombre divisé par 10 entre 1993 et 2004.

VII Politique vaccinale

Le vaccin est recommandé dès l'âge de 2 mois en association avec le vaccin DT Coq acellulaire Polio. On pratique trois injections intramusculaires à 1 mois d'intervalle avec un rappel vers 18 mois [20.28].

Après 6 mois deux injections suffisent suivies d'un rappel au cours de la seconde année. Pour les enfants âgés de 1 à 5 ans une seule injection est nécessaire.

VIII Effets indésirables

Comme pour tous les vaccins anti-*Haemophilus* conjugués, l'incidence des réactions locales, rougeur, douleur et tuméfaction est faible comprise entre 7 et 15% et moins importante que celles provoquées par le vaccin DT Coq Polio.

D'exceptionnels œdèmes extensifs pouvant toucher tout le membre inférieur ont été observés, si leur mécanisme n'est pas clair, ils sont sans conséquence.

IX Évaluation médico-économique de la vaccination

Une étude a été menée sur l'ensemble de la population française âgée de moins de 5 ans sur le prix de la campagne de vaccination [20.29]. Le taux de couverture vaccinale a été considéré comme proche de 100% dans la mesure où la couverture vaccinale contre le tétanos est supérieure à 95%. En supposant qu'en 10 ans les méningites à Hib seront éradiquées (c'est le cas: moins de 10 en 2005), on peut estimer avoir évité en 10 ans 9 731 cas, 252 morts, 60 séquelles majeures et 1 190 séquelles graves, soit un gain de 18 904 années de vie.

Le coût du programme de vaccination était établi à 32,34 millions d'euros les premières années et le rapport coût/efficacité est de 17 109 euros par année de vie gagnée et 10 771 euros par QALY.

Le coût net du programme s'établit au bout de 10 ans à 153 millions d'euros pour le système d'assurance maladie et 138 millions d'euros pour les patients. Ces chiffres sont à mettre en regard des 18 904 années de vie sauvées.

X Problèmes posés par le vaccin anti-*Haemophilus* après 15 ans d'expérience

Malgré la remarquable efficacité de ce vaccin, de nombreuses questions se

sont posées, certaines n'ont toujours pas de réponse!

A Quel est le meilleur schéma vaccinal?

Si l'on admet qu'un taux sérique à 0,15 microgramme/mL d'anticorps anti-PRP est protecteur, la plupart des vaccins conjugués dépassent ce taux après une injection. Avec le vaccin PRP-T, 80% des enfants dépassent le taux de 1 microgramme/mL après la seconde injection. Enfin le rappel effectué la deuxième année fait apparaître des séroconversions considérables (100 microgrammes/mL!).

On peut déjà remarquer que les schémas 2, 3, 4 mois, 2, 4, 6 mois et 4, 6 mois ont une efficacité identique à 1 an [20.30].

Pour ce qui est de l'intérêt du rappel, l'expérience de la Grande Bretagne est instructive: en effet, devant les séroconversions obtenues après 3 doses de PRP-T, le rappel fut jugé inutile. En 2000, Heath et Moxon [20.19] publièrent 96 échecs vaccinaux survenant surtout après 15 mois, il fut confirmé que les anticorps anti-PRP diminuaient rapidement après 1 an: un rappel est maintenant exigé vers 14-16 mois.

B Devenir des anticorps chez le grand enfant?

Si la séroconversion postvaccinale est toujours remarquable avec les vaccins conjugués, que deviennent les anticorps quelques années plus tard? Les études sont contradictoires: 6 ans après vaccination par le PRP-T, Claesson [20.17] a démontré que le taux des anticorps était compris entre 1,5 et 2,8 microgrammes/mL chez les enfants de 6 à 8 ans, le taux des témoins étant de 1,3, 10 ans après une vaccination PRP-T. Garner [20.31] montrait de la même manière que les anticorps étaient deux fois supérieurs aux témoins d'âge identique. *A contrario*, en 2003 McVernon [20.32] rapporte au Royaume-Uni l'émergence de méningites à Hib chez l'adulte: 35 cas étaient notifiés en 1994, contre 118 en 2003. L'auteur précise que les taux moyens d'anticorps Hib sont passés de 1,29 en 1991 à 0,70 en 1994. Il attribue cette recrudescence des méningites à la disparition du portage pharyngé d'Hib chez les enfants vaccinés, ce qui supprime le «boosting» des adultes. Il est rassurant de signaler que ces faits n'ont pas été rapportés dans d'autres pays, notamment la France: ceci impose cependant une grande vigilance épidémiologique.

C Interactions antigéniques

Devant la multiplicité des vaccins il est devenu indispensable de combiner certains vaccins dans une même seringue. Ainsi pour Hib, les associations ont comporté les valences diphtériques, tétaniques, poliomyélitiques et coquelucheuses. L'administration séparée ou combinée du vaccin anti-*Haemophilus b* PRP-T n'a pas montré de différence dans les taux d'anticorps vis-à-vis des différents composants.

En revanche, la combinaison d'un vaccin coquelucheux acellulaire [20.33] avec n'importe lequel des vaccins conjugués anti-*Haemophilus b* entraîne une franche diminution du taux des anticorps anti-PRP, les moyennes géométriques passant de 7 microgrammes/mL à 4,29 après 3 doses dans l'étude de Pichichero

(fig. 20.2) [20.34]. Malgré les différences importantes dans les taux d'anticorps à 7 mois, la réponse anamnестique après le rappel était dans les deux cas très élevée. Cependant, cette interaction antigénique négative a suscité des inquiétudes quant à l'efficacité clinique du vaccin combiné. La réponse est venue d'Allemagne [20.35] où les seuls vaccins utilisés étaient une combinaison PRP-T et vaccin coquelucheux acellulaire. Aucune recrudescence d'infections invasives à Hib ne fut observée par comparaison aux années antérieures où le vaccin coquelucheux utilisé était à germes entiers.

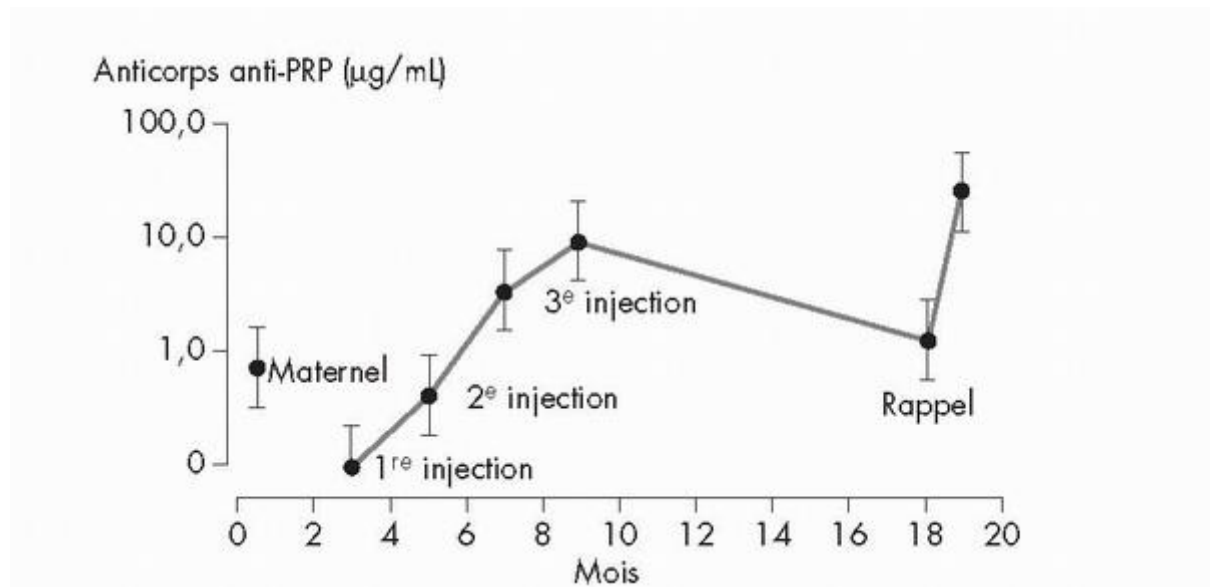


Figure 20.2 Évolution des anticorps anti-*Haemophilus influenzae* de type b (PRP) après vaccination PRP-T

D Effet *priming*

Comme les vaccins conjugués sont relativement chers, on a tenté de diminuer aux maximum les doses nécessaires. Plusieurs études [20.1] ont prouvé qu'une première injection de vaccin diphtérique ou tétanique effectuée vers l'âge de 2 mois entraînait une réponse anticorps anti-PRP plus puissante après une seule injection de vaccin PRP-T ou PRP-D effectuée 1 mois plus tard; le taux obtenu à 4 mois étant proche de celui observé après 2 injections de vaccin anti-*Haemophilus*. On devine l'intérêt d'un tel schéma vaccinal qui a tout de même le défaut de retarder de 1 mois la protection contre Hib.

E Diminuer les doses d'antigène

Une étude publiée en 1998 démontre chez les enfants chiliens [20.36] qu'en injectant le dixième des doses recommandées de vaccin PRP-T ou PRP-CRM197, on obtient une réponse anticorps anti-PRP aussi élevée qu'avec les vaccins commercialisés.

Malgré ces efforts pour réduire les coûts de la vaccination, l'OMS faisait la triste constatation qu'en 2002 seulement 10% des enfants de la planète avaient pu bénéficier de ce grand progrès.

Retour au début

Bibliographie

[20.1] Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* b. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 113-42. Cité ici

[20.2] Aujard Y, Levy C et al. Pediatric Bacterial Meningitis in France: a two year multicenter prospective survey ICAAC 2003 G 1559. Cité ici

[20.3] Fothergill LD, Wright J. *Influenzae* meningitis: the relation of age incidence to the bacterial power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933; 24: 273-94. Cité ici

[20.4] Alexander HE. Experimental basis for treatment of *Haemophilus* b infections. *Am J Dis Child* 1943; 66: 160-71. Cité ici

[20.5] Ambrosino DM, Landesman SH. Passive immunization against *Haemophilus influenzae* b: concentrations of antibody to capsular polysaccharide in high risk children. *J Infect Dis* 1986; 153: 1-7. Cité ici

[20.6] Peltola H, Kayhty H, Makela PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteriemic infection with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; 310: 1561-6. Cité ici

[20.7] Greenfield S, Peter G. Acquisition of type specific antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. *J Pediatr* 1972; 80: 204-8. Cité ici

[20.8] Peltola H, Kayhty H, Sivonen A. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine: a double blind field study of 100 000 vaccines 3 months to 5 years in Finland. *Pediatrics* 1977; 60: 730-7. Cité ici

[20.9] Black SB, Shinefield HR. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 149-56. Cité ici

[20.10] Osterholm MT, Rambeck JH. Lack of efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Minnesota. *JAMA* 1988; 360: 1423-8. Cité ici

[20.11] Schneerson R, Robbins JB. Preparation characterisation and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type polysaccharide - protein conjugates. *J Exp Med* 1980; 152: 361-76. Cité ici

[20.12] Adegbola RA, Mulholland EK. Vaccination with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of Hib among Gambian children. *Infect Dis* 1998; 177: 1758-61. Cité ici

[20.13] Gordon LK. Characterization of a haptencarrier conjugate vaccine: H. *Influenzae* - diphtheria conjugate vaccine Modern Approaches to Vaccines Cold Spring Harbor Laboratory Press NY 1984, 393-6 p. Cité ici

[20.14] Ahonkhai VI, Lukacs LJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate

vaccine (meningococcal protein conjugate) clinical evaluation. Pediatrics 1990; 85: 668-81. Cité ici

[20.15] Schapiro Ed Capobianco LA. The immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide - Neisseria meningitidis group B outer membrane protein complex vaccine in infants. J Infect Dis 1989; 160: 1064-7. Cité ici

[20.16] Black SB, Shinefield HR. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HBOC) vaccine in United States population of 61 080 children. Pediatr Infect Dis J 1993; 10: 97-104. Cité ici

[20.17] Claesson B, Schneerson R. Persistence of serum antibodies elicited by Haemophilus influenzae type b - tetanus toxoid conjugated vaccine in infants vaccinated at 3,5 and 12 months of age. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 560-4. Cité ici

[20.18] Decler MD, Edwards K, Bradley R. Comparative trial in infants four conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine. J Pediatr 1992; 120: 184-9. Cité ici

[20.19] Heath PT, Booy R, Moxon R. Antibody concentration and clinical protection after Hib vaccination in the United Kingdom. JAMA 2000; 284: 2334-40. Cité ici

[20.20] Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. J Pediatr 1992; 121: 355-62. Cité ici

[20.21] Booyr Moxon ER. Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Oxford region. Lancet 1992; 340: 847. Cité ici

[20.22] Boucher J, Etchevenaux C, Reinert PH, Fritzell B. Essai de prévention des infections graves à Haemophilus influenzae de type b et essai de tolérance par un vaccin PRP-T dans le département du Val de Marne. Arch Pediatr 1996; 3: 775-81. Cité ici

[20.23] Lagos OS, Horwitz I. Large scale post licensure selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 216-22. Cité ici

[20.24] Mulholland K, Hilton S. Randomised trial of Haemophilus influenzae type b - tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet 1997; 349: 1191-7. Cité ici

[20.25] Ferrecio C, Clemens J. The clinical and immunologic response of Children infants to Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria tetanus toxoids pertussis vaccine at two, four and six months of age. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 764-71. Cité ici

[20.26] Peltola H, Kilpi T. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccine. *Lancet* 1992; 340: 592-4. Cité ici

[20.27] Dabernat H, Del Mas C. *Haemophilus influenzae*, serotype b et les autres BEH/1994. Cité ici

[20.28] Guide des vaccinations. Paris: Éditions Inpes, 2006. Cité ici

[20.29] Livartowski A, Boucher J, Detournay B, Reinert PH. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996; 14: 495-500. Cité ici

[20.30] Wenger JD, Ward JI. *Haemophilus influenzae*. Vaccine p 249 in Vaccines Plotkin. Orenstein fourth edition, Saunders 2004. Cité ici

[20.31] Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 2002; 361: 360-1 and 395-6. Cité ici

[20.32] McVernon J, Johnson PD, Pollard AJ, Slack MP, Moxon ER. Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child* 2003; 88: 379-83. Cité ici

[20.33] Eskola J. Randomised trial of the effect of coadministration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996; 348: 1688-92. Cité ici

[20.34] Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI, Hosbach P, Christian E, Vidor E et al. Vaccine antigen interaction after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of Hib tetanus toxoid vaccine in two, four and six months old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 836-70. Cité ici

[20.35] Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 2000; 137: 304-12. Cité ici

[20.36] Nicol M, Huebner R. *Haemophilus influenzae* type b conjugated vaccine diluted tenfold in diphtheria - tetanus whole cell pertussis vaccine: a randomised trial. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 138-41. Cité ici

Chapitre 21 Vaccin Pneumococcique Heptavalent Conjugué

Joël Gaudelus

Points essentiels

Le portage nasopharyngé du pneumocoque est très fréquent et le pneumocoque est responsable de 40% des otites moyennes aiguës bactériologiquement documentées chez les enfants de moins de 2 ans.

Le pneumocoque est devenu la bactérie la plus souvent responsable de bactériémie et de méningite bactérienne chez l'enfant de moins de 2 ans. C'est une des deux bactéries (à égalité avec le méningocoque) les plus fréquemment responsables de la mortalité par infection bactérienne chez l'enfant de moins de 2 ans. Le pneumocoque est également responsable de nombreuses infections invasives après 65 ans. Il existe 90 sérotypes différents de pneumocoque et l'immunisation est spécifique à chaque sérotype.

Un vaccin conjugué heptavalent contenant 7 polysaccharides de sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F conjugués à une protéine dérivée de l'anatoxine diphtérique CRM 197 a été mis au point. Ces 7 sérotypes sont les plus fréquemment en cause dans les infections invasives de l'enfant de moins de 2 ans. Ils recouvrent 70% des pneumocoques responsables d'infections invasives en France. Ces sérotypes sont par ailleurs responsables de 90% de la résistance du pneumocoque à la pénicilline.

Ce vaccin est bien toléré, immunogène dès l'âge de 2 mois, induit une mémoire immunitaire et est actif sur le portage nasopharyngé. Ce vaccin a été recommandé dès 2000 aux États-Unis à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans et aux enfants de 2 à 5 ans considérés comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque.

Dans ce pays, chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence de la totalité des infections invasives (sérotypes vaccinaux et sérotypes non vaccinaux) a baissé de 75%, l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal baissant de 94%.

Chez les sujets âgés de plus de 5 ans (non vaccinés), le taux d'infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal a également diminué de 62%, le taux de réduction le plus important étant observé chez les sujets de plus de 65 ans, témoignant d'un effet indirect qui est estimé être 2 fois plus important que l'effet direct. Dans le même temps, l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) dues aux sérotypes non vaccinaux a augmenté, chez les enfants âgés de moins de 5 ans et chez les adultes âgés de 40 ans ou plus, de 20%. Le bilan global est cependant une diminution de 38% de l'ensemble des cas d'IIP tous âges confondus.

Il existe un impact de la vaccination sur le portage des souches de pneumocoque, avec diminution de la proportion des souches de sérotype vaccinal. Il existe dans une population d'enfants de moins de 2 ans présentant une otite moyenne aiguë une diminution du portage des souches de pneumocoque et une diminution des souches de sensibilité diminuée à la

pénicilline dans la population vaccinée par rapport à la population non vaccinée. Le rappel est essentiel dans l'action sur le portage.

Depuis juillet 2006, les recommandations ont été simplifiées. Le vaccin est désormais recommandé avec un schéma de 3 injections à un mois d'intervalle, la première injection devant être faite dès l'âge de 2 mois et un rappel entre 12 et 15 mois chez tous les enfants de moins de 2 ans. Le vaccin est également recommandé chez les enfants de 2 à 5 ans à haut risque d'IIP n'ayant pas été vaccinés dans les deux premières années selon un schéma comportant 2 doses à 2 mois d'intervalle.

Le pneumocoque est l'une des bactéries les plus souvent incriminées chez le nourrisson et l'enfant, du fait d'une part de la fréquence des infections dont il est responsable et d'autre part de la gravité que ces infections sont susceptibles de présenter. Par ailleurs, le pourcentage de souches ayant une sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) ne cesse d'augmenter dans notre pays. La mise à disposition d'un vaccin heptavalent conjugué contenant 7 polysaccharides de sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, conjugués à une protéine dérivée de l'anatoxine diphtérique CRM 197, bien toléré, immunogène et efficace chez le petit nourrisson, devrait diminuer la fréquence des infections invasives et le pourcentage de souches ayant une sensibilité diminuée à la pénicilline.

I Épidémiologie des infections à pneumocoque

On estimait aux États-Unis en 1997 que le pneumocoque était responsable chaque année de 7 000 000 d'otites, 500 000 pneumonies, 50 000 bactériémies et 3 000 méningites [21.1]. En France, faute d'un système de surveillance aussi performant, les données sont moins précises [21.2].

A Otites

On évalue entre 3 et 4 millions le nombre de prescriptions pour otite chaque année, le pneumocoque étant responsable de 30 à 40% des otites bactériologiquement prouvées. Les pneumocoques isolés de pus d'oreille ont dans plus de 70% des cas une sensibilité diminuée à la pénicilline et sont responsables de plus de 50% des échecs de traitement des otites bactériologiquement prouvées [21.3].

B Pneumopathies

On estime qu'elles sont à l'origine de 2 millions de décès chaque année dans le monde chez l'enfant [21.4]. Les pneumonies à pneumocoque représentent la forme la plus grave des pneumonies de l'enfant. Dans les pays où l'accès aux antibiotiques est limité, elles restent une des principales causes de mortalité chez l'enfant [21.5]. La responsabilité du pneumocoque est retrouvée dans 13 à 28% des pneumonies suivant les études [21.6]. McCracken estime à 25% environ l'origine pneumococcique des pneumonies de l'enfant dans les pays industrialisés [21.7]. Le pneumocoque est le germe le plus souvent responsable des pneumonies bactériennes avant 3 ans. Les données concernant la cause des pneumonies sont en fait difficiles à obtenir car la plupart des cas ne sont pas confirmés bactériologiquement: moins de 10% des hémocultures sont positives au cours des pneumonies [21.8]. Un tiers des pneumocoques qui y

sont retrouvés ont une sensibilité diminuée à la pénicilline. On estime en France à environ 10 000 le nombre de pneumonies à pneumocoque chez les 0 à 9 ans [21.9]. Les pleuropneumopathies bactériennes, dont le premier germe responsable est le pneumocoque dans toutes les séries récentes, sont en augmentation [21.10].

C Bactériémies

En France, comme dans tous les pays où le vaccin anti-*Haemophilus b* est largement utilisé, le pneumocoque est la bactérie prédominante des bactériémies communautaires de l'enfant, avec un pic de fréquence entre 6 et 24 mois [21.11]. Dans le rapport d'activité du Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) portant sur l'année 2002 [21.12], 70% des souches de pneumocoques issus d'hémoculture (n = 133) correspondaient aux sérotypes vaccinaux et 87% aux sérogroupes vaccinaux. Les premières publications concernant les bactériémies aux États-Unis après mise en place du vaccin conjugué montrent que la bactérie prédominante avant 2 ans est le colibacille.

D Méningites

Une enquête nationale avait permis d'estimer entre 150 et 200 le nombre annuel de méningites à pneumocoque de l'enfant [21.13]. Cette estimation a été confirmée par les données de l'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant mis en place en 2001, qui réunit 259 services hospitaliers pédiatriques et 168 laboratoires de microbiologie, dont la représentativité a été évaluée à 61% (IC 95%: 60-66) [21.14]. La moitié des cas (57%) touche des enfants âgés de 2 à 12 mois avec un pic précoce, entre 4 et 6 mois; 70% des cas surviennent avant l'âge de 2 ans. Le taux de létalité est de 10,9% et le taux de séquelles neurologiques et/ou auditives sévères de l'ordre de 30%, avec une durée de suivi à 2 ans [21.13]. Sur les 151 souches isolées du liquide céphalorachidien (LCR) d'enfants de moins de 2 ans en 2001 et 2002 analysées par le CNRP, la couverture théorique du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué correspond à 86% des sérogroupes et 70% des sérotypes [21.15]. Les souches isolées du LCR sont des PSDP dans 61% des cas et 80% des PSDP responsables de méningites sont inclus dans le vaccin.

E Infections invasives

Le réseau EPIBAC associe 345 laboratoires de microbiologie et a pour objectif la surveillance des infections invasives (méningites et bactériémies) d'origine bactérienne responsable de morbidité et de mortalité chez l'enfant et l'adulte en France. Sa gestion est assurée par l'Institut de veille sanitaire (InVs). L'InVs estimait en 2003 que l'exhaustivité des laboratoires participants était en moyenne de 80% pour l'ensemble des bactéries. D'après les données 1991-2003 [21.16], le pneumocoque demeure, dans la population générale, la première cause d'infections invasives et représente à lui seul 2/3 des cas. L'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) augmente régulièrement depuis 1994 (7,9 pour 100 000), avec un taux de 10,63 pour 100 000 dans la population générale en 2003 (13,3 pour 100 000 avec la correction liée à la sous-notification). Cette augmentation touche principalement les jeunes enfants et les personnes âgées. Elle concerne à la fois les méningites et les bactériémies

mais elle est plus marquée pour les méningites. En 2003, l'incidence des infections invasives à pneumocoque était de 52,5 pour 100 000 avant l'âge de 1 an et de 15,9 pour 100 000 chez les enfants de 1 à 4 ans. En 2003, l'InVs a estimé le nombre de bactériémies à pneumocoque à près de 7 200 et le nombre de méningites à 736 tous âges confondus. Enfin, l'évaluation rétrospective des décès par infection bactérienne communautaire chez l'enfant, effectuée à travers une enquête menée au cours des années 1999 et 2000, ayant inclus 32 services de réanimation pédiatrique, montre que le pneumocoque est responsable de trois quarts des méningites mortelles et de près de 4 décès sur 10, toutes pathologies bactériennes communautaires confondues, chez les enfants âgés de plus de 2 mois [21.17].

F Portage

Le portage rhinopharyngé du pneumocoque est fréquent et varie en fonction de l'âge. De 10% avant 3 mois, le pourcentage de nourrissons porteurs passe à 30% entre 4 et 12 mois et peut atteindre 50% entre 1 et 2 ans [21.18].

II Facteurs de risque d'une pathologie invasive

Des facteurs de risque d'une pathologie invasive à pneumocoque ont été mis en évidence. Ce sont:

- les enfants à risque très élevé (risque multiplié par un facteur de 20 à 300 fois): drépanocytaires, aspléniques, splénectomisés, infections à VIH, hypogammaglobulinémiques;
- les populations à risque: ce sont avant tout les enfants de moins de 2 ans chez qui les infections invasives sont 5 à 10 fois plus fréquentes que chez les 2-14 ans. Chez ces nourrissons, certains facteurs augmentent encore ce risque:
 - le mode de garde en crèche collective (risque relatif de l'ordre de 3 entre 2 et 23 mois);
 - des antécédents d'otite moyenne aiguë (risque relatif de l'ordre de 2,2 lorsqu'il y a eu otite dans les 3 mois précédents entre 3 et 23 mois);
 - un traitement antibiotique récent (risque relatif de l'ordre de 3,5 entre 3 et 23 mois);
 - la taille de la fratrie: frères et sœurs de moins de 7 ans;
 - l'absence d'allaitement suffisamment prolongé: le fait d'allaiter réduit le risque, avec un risque relatif de 0,21 de 2 à 11 mois et de 0,75 de 12 à 23 mois.

III Vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent

Le pneumocoque tire sa virulence de sa capsule qui lui permet, entre autres, de résister à la phagocytose. Celle-ci contient des polysaccharides dont l'analyse permet de dénombrer 90 sérotypes capsulaires différents, regroupés en 45 sérogroupes. L'immunisation est spécifique à chaque sérotype. Un vaccin polysaccharidique 23-valent est disponible depuis 1983, mais comme tout vaccin polysaccharidique, il est très peu immunogène chez le petit enfant. En effet, les antigènes polysaccharidiques déclenchent une réponse immunitaire

de type thymoindépendant, c'est-à-dire, chez l'enfant de moins de 2 ans: d'intensité faible ou nulle, de courte durée, sans effet rappel lors d'une réinfection et sans effet sur le portage. Tous ces éléments expliquent que ce vaccin n'était proposé que chez les enfants à très haut risque à partir de l'âge de 2 ans. Le couplage d'un polysaccharide à une protéine porteuse permet de rendre l'antigène thymodépendant, c'est-à-dire d'induire une réponse immune forte chez le petit nourrisson, dès l'âge de 2 mois, et de déterminer un effet rappel lors de la réexposition à l'antigène, témoin de la mise en place d'une mémoire immunitaire. Ce type d'immunisation est par ailleurs efficace sur le portage.

Le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué (Prévenar®) contient 7 polysaccharides purifiés de la capsule de *Streptococcus pneumoniae*, chacun couplé avec une protéine porteuse, protéine dérivée de l'anatoxine diphtérique: CRM 197. Chaque dose de vaccin contient 2 µg de polysaccharides des sérotypes 4, 9V, 14, 19F, 23F et d'oligosaccharides de 18C, 4 µg de polysaccharides du sérotype 6B et, au total, 20 µg de protéine porteuse CRM 197. Ces sérotypes ont été choisis du fait de la fréquence de leur responsabilité dans les infections invasives de l'enfant. Ce vaccin recouvre par ailleurs près de 90% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.

A Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée dans un premier temps chez plus de 1 000 nourrissons recrutés dans 9 études réalisées aux États-Unis et en Europe (Allemagne, Finlande, France, Grande-Bretagne). Dans chacune de ces études, le protocole de vaccination a toujours comporté 3 doses injectées à 1 ou 2 mois d'intervalle, selon le calendrier vaccinal recommandé dans chaque pays pour le nourrisson. L'administration du vaccin conjugué heptavalent était simultanée avec les autres vaccins recommandés. Ces études ont montré que le pourcentage de répondeurs variait entre 90 et 100% suivant le sérotype. La cinétique de la réponse sérologique est variable d'un sérotype à l'autre. Une augmentation significative de la concentration moyenne d'anticorps est obtenue dès la 2^e dose pour les sérotypes 4, 14 et 19F mais seulement après la 3^e dose pour les sérotypes 6B et 23F. Ces données justifient que le schéma de primovaccination comporte 3 doses. Dans les essais l'ayant évaluée, l'administration d'une 4^e dose (vaccination de rappel) entraîne une forte réponse en anticorps dont l'amplitude est très supérieure à celle suivant la primovaccination. Cela témoigne de la mise en place d'une mémoire immunitaire. Cet effet rappel existe non seulement avec le vaccin conjugué mais aussi avec le vaccin polysaccharidique 23-valent lorsque la primovaccination s'est faite avec un vaccin conjugué.

L'évaluation de l'immunogénicité des autres vaccins administrés simultanément ne montre pas de différence par rapport à un groupe ne recevant pas le vaccin pneumoconjugué.

B Tolérance

Elle a fait l'objet d'études publiées dans la littérature [21.19], d'un suivi intensif et d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France. L'analyse des

données recueillies durant plus de 5 années permet de conclure à une tolérance globale satisfaisante de ce vaccin chez le nourrisson. Le taux de notification est de l'ordre de 6,8 cas/100 000 doses vaccinales, dont 1,9 cas grave/100 000, et de 0,02 cas de réactions anaphylactiques graves/100 000.

On observe essentiellement des érythèmes, indurations et douleur au site d'injection ainsi que des fébricules et fièvres transitoires d'intensité modérée.

C Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de ce vaccin a été effectuée au cours d'un essai ayant inclus 37 868 nourrissons [21.20]. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, 50% des enfants recevant le vaccin heptavalent conjugué, 50% recevant un vaccin antiméningocoque C conjugué (même protéine CRM 197). Les vaccins étaient administrés à 2, 4, 6 mois et à 12-15 mois, en même temps que les vaccins du calendrier vaccinal habituel. La tolérance du vaccin a été bonne, qu'il s'agisse des réactions locales ou générales. Il n'a pas été noté d'effet secondaire grave en rapport avec la vaccination lors de cet essai.

L'efficacité a été évaluée dans différentes pathologies, montrant les résultats suivants.

1 Dans les infections invasives dues à un sérotype vaccinal à pneumocoque

Dans les bactériémies et/ou méningites et/ou pneumonies bactériémiques, l'efficacité est de 97,4% (IC 95%: 82,7-99,9). Il n'a pas été mis en évidence dans cet essai d'augmentation d'infections invasives par des pneumocoques dont les sérotypes ne sont pas contenus dans le vaccin.

2 Dans les pneumonies

Lorsque le diagnostic de pneumonie est uniquement clinique, il n'y a pas de différence significative entre le groupe vacciné et le groupe contrôle. Dans les pneumonies avec anomalie radiologique (quelle que soit l'anomalie), l'efficacité est de 8,9% (IC 95%: 0,9-16,3; $p = 0,03$) et lorsque l'anomalie radiologique est une opacité correspondant à un syndrome de condensation alvéolaire, l'efficacité est de 17,7% (IC 95%: 4,8-28,9; $p = 0,01$).

Au total, pour les pneumonies avec radiologie évocatrice de pneumocoque, la réduction de ce type de pneumonie dans la population vaccinée est de 32,2% la première année et de 23,4% dans les 2 premières années [21.21].

3 Dans les otites moyennes aiguës

a Définies cliniquement

Toutes otites confondues, l'efficacité est de 7% (IC 95%: 4,1-9,7) [21.22].

Dans les otites récidivantes définies par 3 épisodes ou plus d'otites en 6 mois ou 4 épisodes ou plus en un an, l'efficacité est de 9,5% (IC 95%: 3,2-15,3).

Dans les otites justifiant la pose d'aérateurs transtympaniques, l'efficacité est de 20,3% (IC 95%: 1,8-35,4).

b Définies bactériologiquement

Un autre essai s'est intéressé spécifiquement aux otites, mais avec analyse bactériologique [21.23]. Il s'agit là encore d'un essai randomisé en double aveugle. Les enfants sont vaccinés soit par le vaccin antipneumococcique conjugué, soit par le vaccin antihépatite B à 2, 4, 6 mois, avec rappel à 12 mois. Les vaccins du calendrier vaccinal sont administrés simultanément.

Toutes otites confondues, la réduction du nombre d'otites est de 6% (IC 95%: - 4-16).

La réduction du nombre d'otites à pneumocoques confirmées par la culture est de 34% (IC 95%: 21-45).

La réduction du nombre d'otites à pneumocoques dont les sérotypes sont contenus dans le vaccin est de 57% (IC 95%: 44-67).

La réduction du nombre d'otites à pneumocoque dont le sérotype a une immunité croisée avec ceux contenus dans le vaccin est de 51%.

Enfin, on note dans le groupe vacciné une augmentation du nombre d'otites dues à des sérotypes non contenus dans le vaccin.

Au total, le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent est relativement efficace dans la prévention des otites moyennes aiguës à pneumocoques dont les sérotypes sont contenus dans le vaccin.

Ce vaccin est efficace sur le portage nasopharyngé des souches dont le sérotype est contenu dans le vaccin [21.24] mais ces souches peuvent être remplacées par des pneumocoques de sérotypes différents, dont le potentiel pathogène n'est pas négligeable.

Compte tenu de ces résultats, le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent a reçu dans un premier temps une autorisation de mise sur le marché pour la prévention des infections invasives à pneumocoque de l'enfant.

IV Impact de la vaccination

L'impact d'un programme de vaccination sur les infections invasives à pneumocoque (IIP) combine 2 effets: un effet protecteur direct chez les enfants vaccinés et un effet indirect chez les individus non vaccinés, dû à l'immunité de groupe: la réduction du portage nasopharyngé des souches vaccinales diminue la probabilité de leur transmission de l'enfant (vacciné) à l'entourage (non vacciné). Par ailleurs, les souches vaccinales couvrant 80 à 90% des souches responsables de la diminution de sensibilité à la pénicilline, il est attendu que la vaccination de l'enfant réduise la prévalence des souches de pneumocoque résistantes aux antibiotiques dans la communauté.

A Impact observé aux États-Unis

Rappelons que le vaccin conjugué heptavalent antipneumococcique est recommandé depuis octobre 2000 chez tous les enfants de moins de 24 mois selon un schéma vaccinal comportant 3 doses, à 2, 4, 6 mois, et un rappel entre

12 et 15 mois, et chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans définis comme à haut risque d'IIP [21.1].

1 Impact sur les infections invasives de l'enfant de moins de 5 ans

D'après les données du *Northern California Kaiser Permanente* (NKCP), système de soins dans lequel une surveillance des IIP est mise en place depuis 1995, comprenant 3,1 millions de personnes dont plus de 185 000 enfants de moins de 5 ans, dans la période 1996-2000, précédant l'introduction du Prévenar®, l'incidence des infections invasives dues à un sérotype vaccinal a varié de 81,7 à 113,8 cas pour 100 000 chez l'enfant de moins de 2 ans. Au cours de la période 2002-2003, aucun cas d'infection invasive due à un sérotype vaccinal n'a été rapporté chez l'enfant de moins de 2 ans [21.22 , 21.25].

Le réseau ABC (*Active Bacterial Core Surveillance*), réseau de laboratoires de bactériologie créé par le *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC), couvrant une population de 16 à 18 millions de personnes, alors que le taux de couverture vaccinale (au moins 3 doses) est de 68,1%, fait état des données suivantes:

- chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal a baissé de 94% (IC 95%: 92-96), passant de 80 cas pour 100 000 à 4,6 cas pour 100 000. L'incidence de la totalité des infections invasives (sérotypes vaccinaux et sérotypes non vaccinaux) a baissé de 75% (IC 95%: 72-78), de 96,7 pour 100 000 à 23,9 pour 100 000 [21.26];
- chez les sujets âgés de plus de 5 ans (population qui n'est pas la cible vaccinale), le taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal a diminué également de 62% (IC 95%: 59-66) de 1998-1999 à 2003 et la réduction la plus importante a été observée chez les sujets âgés de plus de 65 ans (de 33,6 pour 100 000 en 1998-1999 à 11,9 pour 100 000 en 2003). L'incidence totale des IIP a diminué de 29% (IC 95%: 25-33). Là encore, la réduction la plus importante des taux fut observée chez les plus de 65 ans (de 60,1 pour 100 000 en 1998-1999 à 41,7 pour 100 000 en 2003);
- dans le même temps, l'incidence des infections invasives dues aux 16 sérotypes inclus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent et non contenus dans le vaccin antipneumococcique conjugué a augmenté de 11% (IC 95%: 3-21) de 1998-1999 à 2003 chez les sujets âgés de 5 ans et plus.

À partir de ces données, une estimation du nombre de cas évités sur le territoire des États-Unis donne les chiffres suivants: 29 599 d'IIP de sérotype vaccinal ont été prévenus en 2003 par rapport à 1998-1999, soit 72% des cas, et la majorité (69%) des cas prévenus sont dus à l'effet indirect du vaccin.

Dans le même temps, l'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux a augmenté chez les enfants âgés de moins de 5 ans et chez les adultes âgés de 40 ans ou plus, avec un total estimé à 4 721 cas supplémentaires en 2003 par rapport à 1998-1999, soit une augmentation de + 20% des cas d'IIP de sérotypes non vaccinaux. En tenant compte de cette dernière donnée, le nombre d'IIP

prévenues a été de 24 878, ce qui représente une diminution de 38% de l'ensemble des cas d'IIP tous âges confondus.

Cette bonne efficacité sur les infections invasives a été confirmée depuis par d'autres études [21.27 , 21.28]. L'émergence du sérotype 19A à l'origine d'infections invasives, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis de ce sérotype, est un fait qui doit être surveillé et pris en compte pour la mise au point de vaccins futurs [21.27 , 21.29].

Ce phénomène de remplacement des souches de sérotype vaccinal par des souches de sérotype non vaccinal est particulièrement visible chez les enfants natifs d'Alaska, population connue pour avoir des taux d'incidence très élevés d'IIP (450 pour 100 000 chez les enfants de moins de 2 ans), trois fois plus élevés que ceux de la population non native d'Alaska [21.30]. Dans les trois années suivant l'introduction de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent, l'incidence des IIP a chuté de 91% (données de 2001-2003, comparées aux données de 1995-2000) pour les infections à pneumocoque de sérotype vaccinal et de 65% tous sérotypes confondus dans la population native d'Alaska. Durant cette période, il n'est pas noté de modification du taux d'IIP dont les sérotypes ne sont pas contenus dans le vaccin. En revanche, entre 2001-2003 et 2004-2006, on note une augmentation de 130% des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux chez les enfants de moins de 2 ans natifs d'Alaska, 29% de ces cas étant dus au sérotype 19A. Cette augmentation des IIP à sérotype non vaccinal fait chuter l'efficacité globale sur les IIP à 41% (au lieu de 65%) dans cette population.

Chez les enfants «non natifs d'Alaska», ce remplacement des souches de sérotype vaccinal par des souches de sérotype non vaccinal responsables d'IIP n'est pas observé, de même qu'il n'a pas été observé en dehors de l'Alaska ou dans d'autres populations à haut risque comme les indiens Navajo ou les aborigènes australiens [21.30]. Cela laisse supposer l'adjonction de facteurs génétiques aux facteurs de l'environnement.

2 Impact sur les pneumonies

Le nombre d'hospitalisations pour pneumonie (toutes causes de pneumonies confondues) a diminué de 39% (IC 95%: 22-52) chez les enfants de moins de 2 ans depuis l'introduction du vaccin heptavalent conjugué aux États-Unis (comparaison des données 2001-2004 aux données 1997-1999). Cela correspond à 41 000 admissions évitées chaque année dans cette tranche d'âge [21.31]. Cette diminution des hospitalisations pour pneumonie est également observée chez les adultes de 18-39 ans, chez qui elle est de 26% (IC 95%: 4-43), témoignant de l'immunité de groupe induite par le vaccin. Ces résultats viennent compléter les données issues d'études faites respectivement en Afrique du Sud [21.32] et en Gambie [21.33] avec un vaccin conjugué nonavalent comprenant les 7 sérotypes du Prévenar® auxquels les sérotypes 1 et 5 ont été ajoutés, laissant espérer une diminution de l'ordre de 25 à 35% des pneumonies avec ce vaccin [21.34].

3 Impact sur les otites moyennes aiguës

Outre les deux essais vaccinaux dont les résultats ont été rapportés [21.22 , 21.23], d'autres travaux ont été consacrés à ce thème [21.35 , 21.36 , 21.37 , 21.38 , 21.39 , 21.40]. Globalement, les résultats des essais vaccinaux ont été confirmés, ces deux études ayant été prolongées jusqu'à ce que les enfants aient 4 ou 5 ans. Le Prévenar® est d'autant plus efficace qu'il s'agit d'otites traînantes récidivantes, d'otites justifiant la pose de drains transtympaniques, d'otites résistant au traitement antibiotique. Cette efficacité varie de 10 à 50% en fonction des études, dans lesquelles les définitions du type d'otite prévenue ne sont pas toujours standardisées.

4 Impact sur la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques

L'incidence des IIP dues à des souches de PSDP de sérotype vaccinal est passée de 21,5 pour 100 000 en 1999 à 1 pour 100 000 en 2002 [21.41] chez l'enfant de moins de 5 ans dans le réseau ABC. Les données spécifiques à cinq comtés de l'État du Tennessee montrent une réduction massive des IIP dues à une souche de PSDP chez l'enfant de moins de 2 ans, passant d'un pic d'incidence de 141 pour 100 000 en 1999 à 13 pour 100 000 en 2002 [21.41], soit une diminution de 91%. Dans la région d'Atlanta, la résistance aux macrolides des pneumocoques en cause dans les pneumocoques invasives est passée de 4,5 pour 100 000 en 1994 à 9,3 pour 100 000 en 1999 puis est ensuite retombée à 2,9 pour 100 000 en 2002, 2 ans après la mise à disposition du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué [21.42]. L'impact du vaccin sur l'incidence des souches de sensibilité diminuée dans l'ensemble du réseau ABC a été récemment rapporté en comparant les données de 2004, 4 ans après la mise en œuvre de la vaccination, et celles des années 1996-1999 avant vaccination [21.43]. Les taux d'infections invasives dues à des PSDP sont passés de 6,3 à 2,7 cas pour 100 000, soit une diminution de 57% (IC 95%: 55-58). Chez les enfants de moins de 2 ans, les IIP dues à des PSDP ont diminué de 70,3 à 13,1 pour 100 000, soit une réduction de 81% (IC 95%: 80-82). Enfin, chez les sujets de plus de 65 ans, la diminution est de 49% (de 16,4 à 8,4 cas pour 100 000). On retrouve dans cette étude une augmentation des IIP dues au sérotype 19A, dont l'incidence passe de 2 à 8,3 pour 100 000 chez les enfants de moins de 2 ans [21.43].

B Impact dans l'État d'Alberta au Canada

Dans cet État, la vaccination est recommandée depuis juillet 2002 pour tous les nourrissons, selon un schéma identique à celui des États-Unis. Cet état dispose d'un système de surveillance des IIP fondé sur un réseau de laboratoires de bactériologie. Chez les enfants de moins de 2 ans, le taux d'incidence des IIP de sérotype vaccinal a chuté de 92,6% et le taux d'incidence des IIP tous sérotypes confondus a chuté de 81,6% entre 2004 et 1998. Dans le même temps, le taux des IIP dont les sérotypes ne sont pas contenus dans le vaccin n'a pas varié [21.44].

C En France

Il faut rappeler que jusqu'en juillet 2006, le vaccin était recommandé chez les enfants de 2 mois à 2 ans présentant [21.45]:

- soit une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP;
- soit exposés à un ou des facteurs de risque liés au mode de vie identifiés dans la littérature:
 - enfants gardés plus de 4 heures par semaine en compagnie de plus de 2 enfants en dehors de la fratrie;
 - enfants ayant reçu moins de 2 mois d'allaitement maternel;
 - enfants appartenant à une fratrie d'au moins 3 enfants (d'âge préscolaire).

Deux enquêtes, l'une effectuée auprès d'un échantillon représentatif de mères d'enfants de moins de 2 ans [21.46] et l'autre auprès de pédiatres [21.47], montrent qu'en fait 79 à 89% des enfants de moins de 2 ans sont concernés.

Ces deux enquêtes ont permis d'avoir une idée de la couverture vaccinale chez l'enfant. L'enquête auprès des mères montre que 40% des enfants de la population totale ont reçu au moins une injection de vaccin et que seulement 27% des enfants de 6 mois ont reçu les 3 injections. Parmi les enfants vaccinés, seuls 10% n'appartenaient pas aux groupes d'enfants définis par les recommandations du CSHPF [21.45]. *A contrario*, parmi les enfants non vaccinés, 89% entraient dans le cadre des recommandations et n'étaient donc pas protégés alors qu'ils auraient dû l'être. L'enquête auprès des pédiatres, effectuée entre septembre et décembre 2004, montre que le pourcentage d'enfants de moins de 2 ans ayant reçu au moins une dose était de 62,2% (4 371/7 027) et que l'âge de la première injection était en moyenne de $4,1 \pm 2,8$ mois (médiane: 3, extrêmes: 1-22).

La proportion d'enfants vaccinés parmi ceux ayant une pathologie sous-jacente les exposant à des infections graves à pneumocoque est de 69,4% (68/98). La proportion d'enfants vaccinés parmi ceux présentant au moins un facteur de risque lié au mode de vie est de 64,9% (3 528/5 440).

1 Impact sur les infections invasives à pneumocoque

Compte tenu de ces éléments et de l'estimation du taux de couverture vaccinale à travers les deux enquêtes [21.46 , 21.47], il n'est pas étonnant de ne pas voir de diminution des méningites à la fin de l'année 2004: 99% des enfants (362/367) atteints d'une méningite à pneumocoque de janvier 2001 à décembre 2003 n'étaient pas vaccinés par Prévenar®; 5 enfants sur 367 avaient reçu au moins une dose de vaccin; 4 ont fait une méningite liée à un sérotype non couvert par le vaccin; un enfant a déclaré une méningite à sérotype vaccinal, mais il n'était pas complètement vacciné puisqu'il n'avait reçu que 2 doses en primovaccination. Le sérotype en cause était le sérotype 6B, pour lequel il est démontré qu'une 3^e dose est nécessaire au développement d'une protection optimale [21.48]. Enfin, un enfant a présenté une méningite à pneumocoque de sérotype 23F malgré un programme vaccinal complet.

Les indicateurs de vente des vaccins [21.49] et l'étude du portage du pneumocoque chez les enfants atteints d'otite moyenne aiguë sont en faveur d'une augmentation de la couverture vaccinale depuis ces deux enquêtes. En

2005, il existe une réduction significative des IIP chez les enfants de moins de 2 ans (données de 2005 comparées aux données de 1998-2002): diminution des infections invasives à pneumocoque, dont l'incidence est passée de 40,9 cas pour 100 000 à 28,2 cas pour 100 000 ($p < 0,001$) [21.49]. Ces observations sont concordantes avec ce qui est observé au niveau de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant.

2 Impact sur le portage nasopharyngé et la résistance aux antibiotiques

Un observatoire a été mis en place en 2001 pour suivre l'évolution des sérotypes des pneumocoques et leur résistance aux antibiotiques en France chez les enfants de 6 mois à 2 ans venant consulter pour une otite moyenne aiguë et n'ayant pas pris d'antibiotiques dans les 7 jours précédant la consultation. Un prélèvement rhinopharyngé est pratiqué à chaque enfant pour rechercher la présence d'un pneumocoque. Si le prélèvement est positif, le CNRP détermine le sérotype et le niveau de résistance aux antibiotiques de la souche.

Entre 2001 et 2004, il existe dans cette population une diminution du portage global, une diminution du portage des sérotypes vaccinaux et une augmentation du portage des sérotypes non vaccinaux [21.50].

De septembre 2001 à juin 2005, 95 pédiatres ont inclus 2 532 patients. La proportion des enfants vaccinés par Prévenar® augmente de 2001 à 2004: 8,2% ont reçu au moins une dose en 2001, 19,9% en 2002, 61,4% en 2003 et 83,2% en 2004 [21.51].

L'usage des antibiotiques dans les 3 mois précédant le prélèvement diminue de 2001 à 2004, de 51,8% à 43,1% ($p = 0,005$). Le portage du pneumocoque diminue progressivement d'année en année, de 71,1% en 2001 à 59,6% en 2004 ($p < 0,0001$), ainsi que la résistance des souches à la pénicilline (15% de souches résistantes en 2001, 6% en 2004). Lorsqu'on compare dans cette population les enfants vaccinés (ayant reçu au moins une dose de vaccin) et non vaccinés, il existe dans la population vaccinée une fréquence de portage global qui est inférieure à celle de la population non vaccinée: 57% versus 71%.

La diminution du portage du pneumocoque chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés a été d'autant plus importante que les enfants avaient eu un rappel (62% de la population vaccinée sans rappel, 71% de la population non vaccinée). Une diminution du portage des souches de sensibilité diminuée ou résistante à la pénicilline a été notée dans la population vaccinée, d'autant plus nette qu'une dose de rappel avait été effectuée. Il faut cependant rappeler que dans le même temps, une démarche nationale a permis une diminution de la consommation d'antibiotiques entre 2001-2002 et 2004-2005.

Le risque de porter un pneumocoque de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline est significativement plus bas dans la population vaccinée. L'action du vaccin est additive avec celle d'une prescription plus «adaptée» des antibiotiques. Ces résultats sont à rapprocher d'autres études qui ont montré que le vaccin antipneumococcique conjugué réduit le portage nasopharyngé des souches de pneumocoque de sérotype vaccinal [21.41 , 21.52 , 21.53].

V Recommandations concernant le vaccin antipneumococcique conjugué en France

Compte tenu des différents éléments rapportés précédemment, les recommandations ont été élargies [21.54], et concernent désormais:

- tous les enfants de moins de 2 ans: selon un schéma de 3 injections à 1 mois d'intervalle, la 1^{re} injection étant faite à 2 mois et un rappel entre 12 et 15 mois. Si l'enfant n'a pas été vacciné à 6 mois, 2 injections sont nécessaires entre 6 et 12 mois et un rappel dans la 2^e année. Si l'enfant n'a pas été vacciné avant 1 an, 2 injections à 2 mois d'intervalle sont nécessaires dans la 2^e année;
- les enfants de 2 à moins de 5 ans, non vaccinés et définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque : selon un schéma vaccinal de 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle, suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la 2^e dose de vaccin conjugué. Le haut risque est défini par la présence d'une des affections suivantes:
 - asplénie fonctionnelle ou splénectomie;
 - drépanocytose homozygote;
 - infection par le VIH;
 - déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe;
 - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque;
 - pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée);
 - brèche ostéoméningée;
 - diabète;
 - enfants non vaccinés candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

Retour au début

Conclusion

Le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué a fait la preuve de son efficacité dans les infections invasives de l'enfant, entraînant aux États-Unis une réduction de l'ordre de 80% des méningites à pneumocoque de l'enfant de moins de 2 ans. Il existe par ailleurs une diminution des infections invasives dans les populations non vaccinées du fait d'une action de ce vaccin sur le portage des pneumocoques, action marquée surtout après le rappel. Il apparaît nécessaire d'augmenter en France le taux de couverture vaccinale, d'avancer l'âge de la première injection à 2 mois et d'insister sur l'importance du rappel, tôt dans la deuxième année de vie. Malgré un taux de couverture vaccinale non optimal, l'observatoire du portage nasopharyngé permet déjà de constater une diminution du portage des pneumocoques, en particulier des sérotypes vaccinaux et une diminution de la résistance des pneumocoques aux

antibiotiques, résultat d'un effet additif du vaccin et de la campagne de réduction de la prescription d'antibiotiques. En 2005, on note en France une réduction des méningites et des bactériémies à pneumocoque chez l'enfant de moins de 2 ans. L'augmentation du nombre des sérotypes dans le vaccin laisse espérer une meilleure efficacité (en particulier) dans les pneumopathies.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[21.1] Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR 1997; 46 (RR-8): 1-24. Cité ici

[21.2] Gaudelus J, Cohen R, Reinert P. Epidemiology of pneumococcal infections in French children. Acta Paediatr 2000; 435 (Suppl): 27-9. Cité ici

[21.3] Cohen R, De La Rocque F, Boucherat M, Doit C, Bingen E, Geslin P. Treatment failure in otitis media: an analysis. J Chemother 1994; 6: 17-22. Cité ici

[21.4] Williams BG, Gowbs E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis 2002; 2: 25-32. Cité ici

[21.5] Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: étiologie et traitement. Arch Pediatr 2002; 9: 278-88. Cité ici

[21.6] Gaudelus J, Ovetchkine P. Infections des voies respiratoires inférieures de l'enfant à l'ère des vaccinations antibactériennes. Compte rendu des conférences et symposiums 2002, 22e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 2002: 11-28. Cité ici

[21.7] McCracken GH. Etiology and treatment of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 373-7. Cité ici

[21.8] Gendrel D. Etiology and response to antibiotic therapy of community acquired pneumonia in French children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 388-91. Cité ici

[21.9] Gaillat J. Épidémiologie des infections systémiques à Streptococcus pneumoniae. Presse Med 1998; 27: S9-16. Cité ici

[21.10] Gaudelus J, Bingen E, Cohen R. Réflexions sur l'antibiothérapie des pleuro-pneumopathies bactériennes communautaires de l'enfant. In: Journées parisiennes de pédiatrie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2004: 175-82. Cité ici

[21.11] Olivier C, Joly-Guillou L, Sanni E, Boussougant Y. Bactériémies et septicémies communautaires en pédiatrie générale. Expérience de deux années consécutives, 1998 et 1999. In: Journées parisiennes de pédiatrie. Paris:

Flammarion Médecine-Sciences, 2000: 17-27. Cité ici

[21.12] Varon E, Gutmann L. Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2003. Épidémiologie 2002: <http://www.invs.sante.fr>. Cité ici

[21.13] Olivier C, Begue P, Cohen R, Floret D, pour le GPIP. Méningites à pneumocoque de l'enfant: résultats d'une enquête nationale (1993-1995). BEH 2000; 16: 67-9. Cité ici

[21.14] Bingen E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Aujard Y, Cohen R. Méningites à pneumocoque de l'enfant en France: âge de survenue et facteurs de risque médicaux. Arch Pediatr 2005; 12: 1187-9. Cité ici

[21.15] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Levy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à H. influenzae, L. monocytogènes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2001-2002. BEH 2004; 34: 165-8. Cité ici

[21.16] Institut de veille sanitaire. Réseau EPIBAC. Surveillance des infections invasives à H. Influenzae, L. monocytogènes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae (B) et S. pyogenes (A) en France métropolitaine: données 1991-2003. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/index.htm>. Cité ici

[21.17] Floret D, et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. Les décès par infection bactérienne communautaire. Enquête dans les services de réanimation pédiatrique français. Arch Pediatr 2001; 8 (Suppl 4): 705-11. Cité ici

[21.18] Cohen R, Begue P, Reinert P. Flore rhinopharyngée de l'enfant normal. In: Geharino P, Leophonte P, Mouton Y, eds. La colonisation des voies respiratoires. Paris: John Libbey Eurotext, 1995: 17-25. Cité ici

[21.19] Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2004; 292: 1702-10. Cité ici

[21.20] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente vaccine study center group. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-95. Cité ici

[21.21] Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 810-5. Cité ici

[21.22] Black S, Shinefield H, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Post licensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1105-7. Cité ici

[21.23] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9. Cité ici

[21.24] Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-8. Cité ici

[21.25] Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J et al. Post-licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9. Cité ici

[21.26] Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003. *MMWR* 2005; 54 (36). Cité ici

[21.27] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched casecontrol study. *Lancet* 2006; 368: 1495-502. Cité ici

[21.28] Center KJ. Prevenar vaccination: review of the global data, 2006. *Vaccine* 2007; 25: 3085-9. Cité ici

[21.29] Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney G, Beall B and the Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005; 192: 1988-95. Cité ici

[21.30] Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297: 1784-92. Cité ici

[21.31] Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369: 1179-86. Cité ici

[21.32] Klugman KP, Mahdi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341-8. Cité ici

[21.33] Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46. Cité ici

- [21.34] Gaudelus J, Balu L, Bailly-Botuha C, Tisseron-Maury B. Vaccin pneumocoque conjugué. Quels bénéfices attendus en matière de pneumopathie et de pleuropneumopathie chez l'enfant. *Med Therap Ped* 2005; 8: 261-6. Cité ici
- [21.35] Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of Prevenar® against otitis media. *Vaccine* 2007; 25: 2507-12. Cité ici
- [21.36] Mc Ellistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS et al. Acute otitis media due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1738-44. Cité ici
- [21.37] Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 824-8. Cité ici
- [21.38] Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 829-33. Cité ici
- [21.39] Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 865-73. Cité ici
- [21.40] Poehling KA, Szilagyi IG, Grijalva CG, Martin SW, Lafleur B, Mitchel E et al. Reduction of frequent otitis media and pressure equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 707-15. Cité ici
- [21.41] Talbot TR, Poehling KA, Hartet TV, Arbogast PG, Halasa NB, Mitchel E et al. Reduction in high rates of antibiotic non susceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641-8. Cité ici
- [21.42] Stephens DS, Zyghaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population base assessment. *Lancet* 2005; 365: 855-63. Cité ici
- [21.43] Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-63. Cité ici
- [21.44] Kellner JD, Church DL, Mac Donald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005; 173: 1149-51. Cité ici
- [21.45] Calendrier vaccinal 2003. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 17 janvier 2003. *BEH* 2003; 6: 33-40. Cité ici

- [21.46] Cohen R, Gaudelus J, Peixoto O. Vaccin antipneumococcique conjugué: estimation de la population cible. Enquête auprès de 1 739 mères. *Med Enf* 2005; 25: 237-42. Cité ici
- [21.47] Cohen R, Gaudelus J, Reinert P, Levy C. Observatoire des pratiques pédiatriques en vaccinologie (ObVac): utilisation de Prévenar®. *Med Enf* 2005; 25: 299-302. Cité ici
- [21.48] Angoulvant F, Bidet P, Doit C, Aubertin G, Soussan V, Bingen E et al. Serotype 6B pneumococcal meningitis in an immunocompetent infant immunized with heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 494. Cité ici
- [21.49] Lepoutre A, Georges S, Varon E, Levy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau Epibac. Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005. *BEH* 2007; 5: 37-9. Cité ici
- [21.50] Cohen R, Levy C, De La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1001-7. Cité ici
- [21.51] Cohen R, Levy C, De La Roque F, Fritzell B, Cottard M, Tetelboum R et al. French national survey of nasopharyngeal (NP) carriage of *Streptococcus pneumoniae* (Sp) among infants and toddlers suffering from acute otitis media: third year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. *RICAI*, 2004. Cité ici
- [21.52] Käyhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Mäkelä H et the Pneumococcal Carriage group (Pneumocarr). Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5: 651-68. Cité ici
- [21.53] Crivon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis* 2003; 22: 524-32. Cité ici
- [21.54] Calendrier vaccinal 2006. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2006; n° 29-30. Cité ici

Chapitre 22 Vaccins Contre le Méningocoque

Philippe Reinert

Points essentiels

Devant la sévérité des infections invasives à méningocoque, depuis longtemps une prophylaxie vaccinale a été recherchée. Cinq sérotypes, A, B, C, W135 et Y, sont responsables de la majorité des méningites. Les vaccins polysaccharidiques contre les sérotypes A, C puis W135 et Y ont le défaut majeur d'être peu efficaces chez l'enfant de moins de 2 ans, âge où les méningites à méningocoque sont fréquentes ; de plus, comme tous les vaccins polysaccharidiques, ils n'induisent pas de réponse anamnétique.

La technique de la conjugaison du polysaccharide à une protéine, comme pour *Haemophilus b*, a permis la réalisation d'un vaccin contre le sérotype C remarquablement efficace, en Grande-Bretagne en particulier; des résultats identiques sont attendus avec un vaccin contre le sérotype A, responsable chaque année en Afrique de plusieurs dizaines de milliers de méningites. Un vaccin quadrivalent conjugué est depuis peu disponible. Reste finalement le problème du méningocoque B, le plus répandu en Europe et en Amérique, et dont la proximité antigénique du polysaccharide capsulaire avec certains antigènes des membranes neuronales interdit l'utilisation. Les recherches vont vers les protéines des vésicules membranaires: des vaccins spécifiques de souches sont déjà utilisés au cas par cas lors d'une épidémie (Cuba, Norvège, Nouvelle Zélande, France). Quant au vaccin méningococcique universel, il semble possible dans un proche avenir.

I Rappel clinique et épidémiologie

Neisseria meningitidis est le responsable du tiers des méningites bactériennes dans le monde. Dans les pays industrialisés, depuis la généralisation de la vaccination contre *Haemophilus b*, *Neisseria meningitidis* représente, avec le pneumocoque, la cause majeure des méningites purulentes.

Le méningocoque est une bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement et dont le réservoir est le nasopharynx de l'homme.

Il est donc évident que la transmission ne peut être qu'interhumaine et directe de personne à personne par les sécrétions oropharyngées.

Dans la grande majorité des cas, la contamination d'une personne n'entraîne qu'une simple colonisation du pharynx, sans conséquence. La durée du portage peut aller de quelques jours à plusieurs mois. Ainsi, le taux de porteurs sains est très variable, suivant la saison et la promiscuité: il varie de 5 à 50% (militaires en caserne). Ce taux est relativement élevé comparé à la faible incidence des infections invasives à méningocoque, qui est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an en France.

Pour des raisons en partie mal connues (viroses itératives, susceptibilité individuelle...), la bactérie va gagner le sang, voire les méninges, le péricarde, les articulations; souvent la virulence du germe est telle qu'un tableau sévère de

sepsis s'installe en quelques heures.

Il existe deux formes cliniques principales d'infections méningococciques: la forme la plus fréquente est la méningite cérébrospinale, dont la mortalité avant les antibiotiques avoisinait 100% (elle est maintenant comprise entre 10 et 15%). Plus rarement, le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un tableau dit de purpura fulminans, où la virulence du germe est telle qu'une évolution fatale survient souvent avant qu'une méningite ait le temps d'apparaître. Les raisons pour lesquelles certains sujets resteront porteurs sains alors que d'autres feront soit une méningite soit un purpura fulminans sont mal connues; il est toutefois certain qu'une prédilection génétique existe [22.1].

Le taux d'incidence des infections invasives à méningocoque varie considérablement suivant les régions: ainsi, en zone subsaharienne, les épidémies de méningocoque A peuvent toucher en quelques jours plusieurs dizaines de milliers de personnes. Les grandes bouffées épidémiques surviennent tous les 4 ans.

Ainsi, au printemps 2007, plus de 8 500 cas sont survenus en moins de 3 mois, essentiellement au Burkina-Faso mais aussi au Mali, au Bénin, au Ghana, au Niger, au Togo, au Nigeria, et au Tchad, la mortalité étant en moyenne de 10%.

En France, l'incidence des infections invasives à méningocoque atteignait 4/100 000 habitants en 1970. Elle a régulièrement diminué pour atteindre 2/100 000 en 1995. À partir de 2002, l'utilisation de nouvelles techniques (PCR) a provoqué une augmentation des cas diagnostiqués. En 2005, on estimait le nombre de cas annuels à 9 000. En Europe, la France est considérée comme un pays à faible incidence.

Les infections à méningocoque touchent principalement les enfants et les adolescents : en 2005, 16% étaient âgés de moins de 1 an, 75% de moins de 25 ans.

En France, les sérogroupes les plus souvent rencontrés sont le séro groupe B (55 à 70% des cas) et le séro groupe C (25 à 40% des cas). Curieusement, ce séro groupe est plus fréquent au Royaume-Uni, en Espagne, en Belgique et aux Pays-Bas, ce qui a entraîné une vaccination généralisée des enfants et des adolescents. Cependant, la survenue de plusieurs cas en peu de temps en Auvergne, dans le Sud-Ouest et plus récemment dans le Limousin, a justifié des campagnes de vaccination régionales. Le séro groupe W135 a augmenté vers 2000, pour atteindre 4 à 6% des cas. Le séro groupe A ne dépasse pas 1% des cas. Quant aux autres sérogroupes, Y (fréquent aux États-Unis), X, Z, 29E, ils sont exceptionnels et presque toujours révélateurs d'un déficit immunitaire (souvent en fraction du complément).

Ainsi, la nature du séro groupe capsulaire permet d'individualiser plusieurs sérogroupes, A, B, C, W135 et Y. Le séro groupe A est responsable des grandes épidémies d'Afrique tropicale (la ceinture méningitique) sur fond d'endémie. Mais depuis peu des épidémies à séro groupe W135 sont survenues, sans explication, au Burkina-Faso. En Europe de l'Ouest, les sérogroupes B et C

dominant. En Amérique du Nord, si le séro groupe B est prédominant, il est suivi par le séro groupe Y. Ces données sont de la plus grande importance dans la confection des vaccins.

Devant la sévérité et le caractère parfois foudroyant de ces infections, la nécessité d'une prévention vaccinale est apparue dès le début du XIX^e siècle comme une priorité de santé publique.

Pour lutter contre les épidémies de méningites, essentiellement contre les grandes épidémies africaines, Sophian et Chalmers [22.2] utilisèrent un vaccin à germes entiers tués: ces vaccins très réactogènes furent de plus inefficaces; pourtant, ils contenaient des polysaccharides capsulaires immunogènes mais probablement dégradés par absence de chaîne du froid!

Ensuite, l'arrivée des sulfamides et des antibiotiques fit délaisser la recherche vaccinale jusqu'aux années 1960 où apparurent les résistances aux sulfamides.

II Vaccins polysaccharidiques A-C et A-C-W135-Y

En 1969, Goldsteiner *et al.* [22.3], en étudiant l'immunité humorale contre le méningocoque, démontrèrent que les anticorps bactéricides étaient spécifiques des polysides capsulaires. Gotschlich *et al.*, en 1969 [22.4], purifièrent les polysides de haut poids moléculaire des groupes A, B et C en utilisant pour les extraire des corps bactériens un détergent: le Cetavlon®.

Les polysides A et C purifiés se montrèrent très immunogènes, à l'inverse du polyside B, dont la nature est chimiquement proche pour la partie glucidique des *N Cellular Adhesion Molecules* (NCAM) présentes dans le cerveau humain.

Il fut aussi facile d'isoler les polysides des sérogroupes W135 et Y. Ainsi, on disposa rapidement de vaccins composés A-C et A-C-W135-Y. Ils contiennent, en général 50µg de chacun des polysides [22.1].

Comme tout vaccin polysaccharidique, ces vaccins ne sont pas recommandés avant l'âge de 18 mois à 2 ans en raison de leur faible immunogénicité chez l'enfant plus jeune. Cependant, le polysaccharide A peut induire une réponse anticorps dès l'âge de 3 mois, mais la réponse est faible et de courte durée, nécessitant une seconde injection 3 mois plus tard. On comprend tout l'intérêt de cette vaccination précoce contre le méningocoque A lors des grandes épidémies africaines. Pour ce qui est du polysaccharide C, il est non seulement non immunogène avant 2 ans, mais de plus une administration précoce a pu induire un état de tolérance lors d'injections ultérieures.

Ces vaccins polysaccharidiques confèrent une protection d'environ 85%, la durée de l'immunité étant comprise entre 3 et 5 ans.

Les premiers essais vaccinaux avec le polyside C furent réalisés en 1969 dans les centres d'entraînement de l'armée américaine où sévissaient régulièrement des épidémies. L'efficacité du vaccin fut excellente, de près de 90%. Ensuite des grandes campagnes de vaccination avec un vaccin constitué du polyside A furent entreprises en Afrique et au Brésil en 1975, où plus de 80 millions de personnes furent immunisées en quelques mois.

Ces vaccins sont bien tolérés, avec au plus des réactions mineures locales: douleur et rougeur pendant quelques heures, réaction fébrile modérée dans 5% des cas [22.1]. Exceptionnellement sont survenues des réactions allergiques généralisées (< 0,1/100 000 doses) voire des chocs anaphylactiques (1/1 million de doses).

En France [22.5] comme dans la plupart des pays occidentaux, leur faible immunogénicité chez le nourrisson et l'absence de valence contre le séro groupe B limitent les indications de ces vaccins polysidiques.

Il existe, malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de la souche pathogène dans la communauté de vie du cas index, surtout pour la famille et les sujets vivant sous le même toit, dans les 20 jours suivant le cas index. Ce sur-risque parmi les sujets contacts n'est pas dû à un échec de la chimioprophylaxie; il existe même si le malade est décédé.

Dans l'entourage d'un cas, cette vaccination doit être effectuée le plus rapidement possible, sachant que l'immunité induite par ces vaccins est de l'ordre de 10 jours. Arbitrairement le délai pour vacciner est limité à 10 jours après l'hospitalisation du cas index. Au-delà de ce délai, il semble que la vaccination ne présente plus d'intérêt.

La vaccination doit être proposée aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée: il s'agit donc de la famille, des personnes vivant sous le même toit, des amis, des voisins de classe. En revanche, il n'est pas nécessaire de vacciner les sujets qui se sont dispersés, après le dernier contact avec le malade, car la chimioprophylaxie est suffisante.

En cas de contage avec une infection à méningocoque A ou C, il est recommandé de vacciner, une fois le séro groupe connu, les sujets contacts de plus de 18 mois pour le séro groupe C et de plus de 6 mois pour le séro groupe A.

Le vaccin A-C est obligatoire chez les militaires. Pour les voyageurs se rendant dans les zones à risque, ceinture méningitique en Afrique, il est recommandé. Le vaccin A-C-W135-Y est obligatoire (Arabie Saoudite) pour les pèlerins se rendant à La Mecque.

III Vaccins méningococciques C conjugués

Devant les remarquables résultats obtenus par le vaccin anti-*Haemophilus b* conjugué et le peu d'efficacité du vaccin méningococcique polysaccharidique avant 2 ans, dès 1992 Costantino [22.1 , 22.6] étudia un vaccin couplant les polysaccharides des méningocoques A et C aux toxines tétaniques : comme prévu, l'immunogénicité fut supérieure au polysaccharide tant chez l'adulte que chez l'enfant; par ailleurs, l'avidité et le pouvoir bactéricide des anticorps induits étaient plus élevés. Dans un second temps, il fut démontré que la réponse après un rappel était supérieure, entraînant de ce fait une mémoire immunitaire prolongée. Enfin, ces vaccins conjugués ont pour autre avantage de provoquer une diminution du portage pharyngé du méningocoque, ce qui, pour une maladie aussi contagieuse, est d'un intérêt majeur.

Les essais cliniques des vaccins antiméningococciques C furent précipités du

fait de l'incidence croissante des infections invasives dues au méningocoque C au Royaume-Uni [22.7]. En effet, entre 1994 et 1998 le taux de méningites à méningocoque C passa de 26 à 34%, atteignant 1 500 sujets/an et entraînant environ 150 morts (adolescents et jeunes enfants).

En novembre 1999, une vaste campagne de vaccination fut initiée, comprenant d'abord les nourrissons avec un schéma à 3 doses, à 2, 3 et 4 mois. Un rappel ne fut pas initialement envisagé. Entre novembre 1999 et décembre 2000, une campagne de rattrapage fut mise en place, incluant tous les enfants de plus de 4 mois et tous les adolescents de moins de 18 ans. Les enfants âgés de 5 à 11 mois recevaient 2 doses, les plus de 12 mois, une seule dose. La couverture vaccinale atteint rapidement 85% et une surveillance prospective menée avec la rigueur que l'on connaît mit en évidence une diminution de 85% des infections invasives à méningocoque C en moins d'un an. Par contraste, le nombre de cas chez les plus de 20 ans augmenta de façon significative. Dès le premier trimestre de 2001, la mortalité chez les vaccinés de moins de 20 ans chuta de 90%. Seul revers au tableau, une étude [22.8] rapportant 53 échecs du vaccin méningococcique conjugué C sur une période de 4 ans constata que 28 d'entre eux étaient survenus chez des enfants vaccinés à 2, 3 et 4 mois sans rappel. Curieusement, les enfants vaccinés après 1 an avec une seule dose n'ont pas connu ces échecs. Il est intéressant de rappeler que les mêmes échecs étaient survenus aussi en Grande-Bretagne après vaccination par le vaccin anti-*Haemophilus*: les autorités sanitaires avaient estimé le rappel inutile devant la considérable élévation des anticorps obtenue après 3 doses de vaccin PRP-T ! On doit retenir de ces échecs qu'un rappel est indispensable au cours de la deuxième année, après une vaccination du nourrisson par un vaccin polysaccharidique conjugué.

D'autres pays touchés par le méningocoque C ont adopté des politiques proches: ce fut le cas de la Belgique, de la Hollande, de l'Espagne et du Canada. Le schéma vaccinal fut simplifié, comportant une seule injection vers 12 mois, entraînant une protection au moins égale au schéma à 3 doses avant 6 mois.

Après plus de 6 ans d'utilisation, on peut affirmer que:

- l'efficacité du vaccin méningococcique conjugué C est toujours proche de 100%;
- il n'y a pas eu d'émergence d'autres sérogroupes, en particulier B (on a longtemps craint un *switch* capsulaire entre les méningocoques C et B);
- enfin, un rappel est indispensable en cas d'immunisation avant un an.

Pour ce qui est de la France où l'incidence du méningocoque C est plus faible, aucune campagne de vaccination n'a été jugée utile, à l'exception de 4 «frémissements» épidémiques dans le Puy-de-Dôme, le Sud-Ouest, la région de Barcelonnette et enfin celle de Limoges.

Le schéma de vaccination est proche du schéma proposé pour les autres vaccins conjugués, anti-*Haemophilus* et antipneumococcique, c'est-à-dire:

- pour les nourrissons de moins de 1 an: deux doses de 0,5 mL injectées à au

moins 2 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois. Il est recommandé d'effectuer une dose de rappel au cours de la deuxième année;

- pour les enfants de plus de 1 an, les adolescents et les adultes, une seule injection suffit; il est trop tôt pour savoir si un rappel sera nécessaire.

Entre 2 mois et 2 ans, les vaccins méningococciques C conjugués sont recommandés pour:

- les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou porteurs d'un déficit congénital en fractions terminales du complément;
- les sujets contacts d'une infection invasive due au méningocoque C;
- les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque C est élevée.

Au-delà de 2 ans, l'utilisation du vaccin polysidique tétravalent est recommandée en cas de déficit en properdine ou en complément.

Pour les autres situations, il est possible d'utiliser soit les vaccins conjugués, soit le vaccin polysaccharidique A-C.

Une seule incertitude demeure, la durée de la protection conférée par le vaccin: on sait que les risques de méningites à méningocoque C existent jusqu'à 20-25 ans. Seule une surveillance clinique et sérologique permettra d'établir un programme éventuel de revaccination chez l'adolescent ou l'adulte.

IV Vaccin A-C-W135-Y conjugué

Ce vaccin quadrivalent a été récemment conjugué au toxoïde diphtérique [22.1 , 22.9].

Il induit une synthèse précoce d'anticorps de type IgG à des taux très supérieurs, cependant moins marqués pour le sérotype Y. Cependant, comme pour le vaccin antiméningococcique C, on assiste à une quasi-disparition du portage pharyngé. Par ailleurs, il est trop tôt pour connaître la durée de protection induite par ce nouveau vaccin conjugué.

V Vers le vaccin contre le méningocoque B

Trois directions sont envisagées pour le développement d'un vaccin contre le méningocoque B [22.10]:

- nous avons vu que l'antigène capsulaire B était peu ou pas immunogène du fait de ses parentés immunologiques avec certains polysides cérébraux humains. La conjugaison à une protéine fut abandonnée par crainte de déclencher des phénomènes immunopathologiques auto-immuns;
- le développement de vaccins à base de vésicules membranaires exprimant l'ensemble des protéines d'enveloppe d'une souche précise épidémique a été réalisé par plusieurs équipes à Cuba, en Norvège et en Nouvelle Zélande. Ces vaccins «sur mesure» sont des vaccins spécifiques de souche et donc utiles pour une épidémie précise. Ils ne peuvent pas être utilisés à grande échelle;

- la vaccination contre toutes les souches de méningocoque s'oriente vers les protéines vésiculaires de la membrane externe (OMV) et les lipooligosaccharides. Devant les bons résultats expérimentaux, les essais ont débuté depuis peu chez l'homme.

A Vaccins spécifiques de souche

C'est à Cuba en 1980 que fut étudié le premier vaccin «sur mesure» contre une souche B.4.P1.15: ce vaccin était issu du complexe clonal ET-5/ST-32 et contenait le polysaccharide de capsule C et de l'hydroxyde d'alumine [22.1]. Chez l'adolescent, après 2 doses administrées à 6 semaines d'intervalle, la protection conférée atteint 83%. En revanche, chez l'enfant de moins de 2 ans, la protection est de l'ordre de 50%. Enfin la protection croisée contre d'autres phénotypes B est variable suivant les études et selon les tranches d'âge (faible chez le nourrisson).

Le cas de la Norvège est identique: vers 1987, 40% des souches étaient de type B.15.P1.7-16. Un vaccin fabriqué à partir de protéines de membranes externes de la souche épidémique et du complexe clonal ET-5/ST-32 fut testé: le taux de protection chez l'adolescent fut de 57% après deux doses après 29 mois et de 87% après 10 mois. Les anticorps anti-porine A induits sont actifs sur plusieurs souches hétérologues, ce qui n'est pas le cas chez le nourrisson. Comme le vaccin cubain, l'immunogénicité est faible chez le nourrisson et nécessite 3 doses pour obtenir une protection prolongée.

En Nouvelle Zélande, 77,3% des méningites à méningocoque étaient dues aux souches B.4.P1.4 du complexe clonal ST-41/44. Un vaccin protéique identique aux précédents est administré à tous les sujets de moins de 20 ans depuis 2002. Après deux doses, la protection conférée est supérieure à 70%.

De plus, récemment une étude a démontré qu'un schéma vaccinal à 6 semaines et 3 mois entraînait une séroconversion de 53% et que l'adjonction d'une troisième dose à 10 mois permettait d'atteindre 69%.

En France, depuis 2003, une épidémie clonale a été identifiée dans la région de Dieppe: il s'agit d'une souche B.14.P1.7-16, proche de la souche norvégienne. Le sérum d'adolescents norvégiens vaccinés a été testé sur les souches françaises: une activité bactéricide significative ayant été retrouvée dans tous les cas, il fut décidé d'entreprendre une campagne de vaccination dans la région dieppoise avec le vaccin norvégien.

B Possibilités d'un vaccin antiméningococcique B universel

Il est évident que tous les vaccins spécifiques de souche se heurtent à deux obstacles majeurs [22.11]:

- leur faible efficacité clinique chez l'enfant de moins de 4 ans, alors que la protection conférée chez l'adolescent et l'adulte va de 57 à 83%;
- le temps nécessaire entre l'identification de la souche épidémique et la mise sur le marché du vaccin, qui est de l'ordre de 3 à 4 ans, temps incompatible avec l'urgence de certaines épidémies.

Deux pistes sont actuellement envisagées pour aboutir au vaccin universel:

- les vaccins multivalents contenant plusieurs porines A extraites des vésicules de membrane (OMV);
- les vaccins recombinants à partir des 7 protéines les plus antigéniques.

Un vaccin bivalent contenant les souches B.4.P1.15 et B.4.P1.7-24, les plus souvent rencontrées en Europe, induit une réponse anticorps croisée pour 66% des souches [22.12].

À partir de 6 sérotypes de porines A, un autre vaccin est en développement: immunogène chez l'adolescent et l'adulte, comme les vaccins monovalents, les taux d'anticorps anti-porine A sont faibles après 3 doses chez le nourrisson, alors qu'une quatrième injection au cours de la seconde année entraîne une franche réponse anticorps. Il semble de plus exister une interférence négative entre certaines souches, entraînant surtout chez le jeune une faible séroconversion [22.10 , 22.11].

Plus en amont, par la technique de génétique inverse [22.13], les gènes de 7 protéines membranaires ont été isolés: Omp85, PorA, PorB, FetA, RmpM, OpcA et NspA; les protéines induites provoquent la synthèse d'anticorps dont le pouvoir bactéricide est variable. Pour l'instant, le choix entre ces antigènes n'est pas encore établi.

Retour au début

Bibliographie

[22.1] Granoff DM, Feavers JM, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 4th ed. Elsevier, 2004: 959-87. Cité ici

[22.2] Sophian A, Black J. Prophylactic vaccination against epidemic meningitis. JAMA 1912; 59: 527-32. Cité ici

[22.3] Goldsteiner L, Gotschlich I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. Development of natural immunity. J Exp Med 1969; 129: 1327-48. Cité ici

[22.4] Gotschlich EC, Goldsteiner L, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharide in human volunteers. J Exp Med 1969; 129: 1367-84. Cité ici

[22.5] Guide des vaccinations 2006. Paris: INPES, ministère de la Santé, France, 2006. Cité ici

[22.6] Richmond P, Borrow P, Miller E. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. J Infect Dis 1999; 179: 1569-72. Cité ici

[22.7] Ramsay ME, Andrews N, Kacsmarski EB. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet

2001; 375: 195-6. Cité ici

[22.8] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364 (9431): 365-7. Cité ici

[22.9] Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily R. Safety, immunogenicity and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV 4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159 (10): 907-13. Cité ici

[22.10] Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff D. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002; 359: 1499-508. Cité ici

[22.11] Giuliani MM, Adu-Bobie J, Cornanducci M, Arico B. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *PNAS* 2006; 103 (29): 10834-9. Cité ici

[22.12] Boutriau D, Poolman J, Findlow J, Diez Domingo J. Immunogenicity and safety of a bivalent (B.4.P1.19, 15 and B.4.P1.7-2,4) meningococcal outer membrane vesicle vaccine in healthy adolescents. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14 (1): 65-73. Cité ici

[22.13] Vipond C, Wheeler JX, Jones C. Characterization of the protein content of a meningococcal B outer membrane vesicle vaccine by polyacrylamide gel electrophoresis and mass spectrometry. *Hum Vaccin* 2006; 1 (2): 80-4. Cité ici

Chapitre 23 Vaccination Anti-Rotavirus

Nathalie Parez

Antoine Garbarg-Chenon

Emmanuel Grimprel

Points essentiels

Les rotavirus sont les premiers agents étiologiques à l'origine de diarrhées sévères dans le monde. Chaque année, ils sont responsables d'une lourde mortalité, essentiellement dans les pays en voie de développement, et d'une importante morbidité dans les pays industrialisés. En Europe, ils participent au véritable chaos saisonnier provoqué par les épidémies hivernales en pédiatrie et entraînent un coût socio-économique non négligeable à l'échelle de chaque nation. La lourde mortalité et l'importante morbidité que l'infection entraîne à travers le monde en font un véritable enjeu de santé publique.

Les rotavirus sont répandus dans tout le règne animal. Leur transmission ne respecte pas de barrière d'espèce stricte et le passage naturel d'un rotavirus de l'animal à l'homme est possible. La quasi-totalité des souches de rotavirus humains appartiennent au groupe A et plus de 90% de ces souches sont de type G1, G2, G3 ou G4. Mais la prédominance locale de souche non G1-G4 et l'émergence récente de souches de type G9 ou G6 doivent être prises en considération dans la stratégie de développement des nouveaux vaccins.

L'expression du pouvoir pathogène du virus chez l'homme est variable et conduit à des expressions cliniques différentes, de la forme asymptomatique à la déshydratation sévère voire au décès du patient. L'infection est plus sévère chez l'enfant de 3 mois à 2 ans. Les facteurs de virulence des rotavirus chez l'homme sont inconnus.

Les mécanismes de la réponse immunitaire induite par l'infection sont complexes et ne sont que partiellement connus. Il n'existe pas de marqueur immunologique prédictif de protection après l'infection naturelle ou après immunisation. L'infection naturelle ne protège que partiellement et progressivement contre les réinfections. La primo-infection protège contre la maladie sévère lors des réinfections.

Le but de la vaccination est de prévenir la survenue de gastro-entérite aiguë sévère due au rotavirus chez le nourrisson de moins de 2 ans.

Le premier vaccin anti-rotavirus commercialisé était un vaccin vivant réassortant simien × humain. La survenue d'un nombre inattendu de cas d'invagination intestinale aiguë parmi les nourrissons vaccinés l'a fait retirer du marché un an après son introduction dans le calendrier vaccinal américain. Même si le lien direct entre invagination intestinale aiguë et vaccination reste controversé, la tolérance des nouveaux vaccins doit désormais être testée au cours d'essais cliniques de très grande envergure.

Plusieurs vaccins anti-rotavirus sont en cours de développement ou de commercialisation. Ce sont tous des vaccins vivants atténués, administrés par

voie orale. Certains font preuve d'une efficacité et d'une tolérance satisfaisantes et sont disponibles en Europe et aux États-Unis depuis peu. Cependant, la vaccination anti-rotavirus doit encore faire face à de nombreux défis, dont les principaux sont de faire preuve d'efficacité et de sécurité dans des contextes très différents et d'avoir un coût accessible aux pays en voie de développement.

La diarrhée représente la troisième cause de mortalité infantile dans le monde après les affections périnatales et les infections respiratoires basses. Le rotavirus est le premier agent étiologique responsable des diarrhées sévères chez les enfants de moins de 5 ans hospitalisés dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement [23.1]. Il est responsable de plus de 600 000 morts par an, dont la majorité survient dans les pays en voie de développement [23.2 , 23.3]. Il contribue largement au véritable chaos saisonnier que provoquent les épidémies hivernales pédiatriques et auquel les systèmes de soins des pays industrialisés doivent faire face. La lourde mortalité et l'importante morbidité que l'infection entraîne à travers le monde en font un véritable enjeu de santé publique. La vaccination représente vraisemblablement la seule réponse adaptée à l'immense impact de l'infection. C'est pourquoi le développement d'un vaccin sûr et efficace est devenu depuis plusieurs années l'une des priorités de l'Organisation mondiale de la santé. La mise au point de ce vaccin doit tenir compte de plusieurs paramètres, tels que la diversité antigénique et génétique du virus, les données épidémiologiques de l'infection, la porte d'entrée du virus et les réponses immunitaires de l'hôte, c'est-à-dire du nourrisson en bas âge.

I Généralités

A Description de la maladie

Les rotavirus sont responsables d'un tableau de gastro-entérite aiguë dont le début est souvent brutal et qui associe à des degrés divers une diarrhée, des vomissements et de la fièvre [23.4]. La diarrhée parfois profuse expose le nourrisson à la déshydratation sévère, qui peut le conduire à l'hospitalisation (dans environ 1 cas sur 50 dans les pays industrialisés) voire au décès (dans environ 1 cas sur 300 dans les pays en voie de développement). Chez l'enfant hospitalisé pour déshydratation, la fièvre et les vomissements persistent 2 à 3 jours et la diarrhée 4 jours en moyenne [23.4]. La durée moyenne de l'hospitalisation pour gastroentérite aiguë est d'environ 4 jours et elle est supérieure à la durée moyenne de l'hospitalisation en pédiatrie générale, qui est d'environ 3 jours [23.5]. En l'absence de traitement spécifique et selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé [23.6], la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë à rotavirus est symptomatique et repose avant tout sur la réhydratation du patient afin de rétablir son équilibre hydroélectrolytique. Aucun médicament n'est indiqué dans le traitement de la maladie, hormis le racécadotril (Tiorfan®), qui a fait preuve d'efficacité sur la diarrhée sécrétoire de l'infection à rotavirus chez l'enfant par son action spécifiquement inhibitrice des enképhalinases intestinales [23.7]. Le racecadotril doit être administré en association avec les solutés de réhydratation par voie orale.

B Caractéristiques des rotavirus

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*. Ils sont répandus dans tout le règne animal et peuvent infecter la plupart des jeunes mammifères et certains oiseaux. Leur transmission ne respecte pas de barrière d'espèce stricte et le passage naturel d'un rotavirus d'une espèce à l'autre (en particulier de l'animal à l'homme) est possible. Les rotavirus sont des virus icosaédriques non enveloppés d'environ 100 nm de diamètre. Observés en microscopie électronique, ils ont un aspect de roue (*rota* en latin) ou de balle de golf. La particule infectieuse est constituée d'un génome entouré d'une capside qui comprend trois couches concentriques de protéines. Le génome ARN double brin est constitué de 11 segments qui comportent chacun un gène codant pour une protéine virale, à l'exception du segment 11 qui contient deux phases ouvertes de lecture codant pour deux protéines.

Les protéines virales comprennent 6 protéines de structure (VP1-VP4, VP6 et VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6). Seulement 3 des 6 protéines de structure (VP6, VP7 et VP4) possèdent des propriétés antigéniques qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte et dans le développement des vaccins (*tab. 23.1*). VP6 est la protéine la plus abondante et la plus immunogène du virus. Elle induit la production d'anticorps qui ne neutralisent pas *in vitro* le pouvoir infectieux du virus. Elle porte les déterminants antigéniques qui permettent de classer les rotavirus en 7 groupes antigéniques distincts (groupes A à G). Seuls les rotavirus des groupes A, B et C ont été isolés à la fois chez l'animal et chez l'homme.

Tableau 23.1 Caractéristiques et rôles des protéines de la capside du rotavirus

	Gène	Poids moléculaire (kDa)	Constitution de la capside	Rôle antigénique
VP4*	4	88	Couche externe (spicules)	Spécificité de type P
VP6	6	41	Couche intermédiaire	Spécificité de groupe
VP7	9	38	Couche externe	Spécificité de type G

* Le clivage protéasique de VP4 (par la trypsine, par exemple) produit deux protéines VP5* (60 kDa) et VP8* (28 kDa). VP8* porte les déterminants antigéniques de VP4.

La quasi-totalité des souches de rotavirus humains appartient au groupe A. Les protéines de la capside externe VP7 et VP4 portent des déterminants antigéniques de type et induisent la synthèse d'anticorps neutralisants. La glycoprotéine VP7 représente la protéine la plus abondante du virus après VP6

et le constituant principal de la capside externe. VP7 est l'antigène majeur de neutralisation et possède 6 domaines variables qui sont à la base de la spécificité antigénique de type G (pour «glycoprotéine»). Les techniques immunologiques de séroneutralisation, d'ELISA ou d'immunomicroscopie électronique ont permis d'identifier 14 sérotypes G (G1 à G14) parmi les rotavirus du groupe A. L'étude du gène 9, qui code VP7 (génotypage G), a permis d'identifier 14 génotypes superposables aux sérotypes G.

La protéine VP4 est une protéine dimérique non glycosylée. Elle porte les déterminants antigéniques de type P (pour «sensible aux protéases»). Les techniques immunologiques ont permis de distinguer 10 sérotypes P (notés P1A, P1B, P2...) parmi les rotavirus du groupe A. En revanche, l'analyse du gène 4 codant VP4 (génotypage P) a abouti à une classification différente des sérotypes en distinguant 20 génotypes P. Il en résulte une double nomenclature dans la désignation des types P de rotavirus, le génotype étant mentionné entre crochets.

Au total, la caractérisation complète d'une souche de rotavirus est relativement complexe: elle comprend l'origine animale, le groupe, le sérotype ou le génotype G, le sérotype P et le génotype P. Par exemple, la souche de rotavirus humain Wa est décrite comme: Hu, A, G1, P1A[8].

C Physiopathologie de l'infection

Le tropisme tissulaire des rotavirus se limite à l'épithélium des villosités intestinales. Le rotavirus pénètre dans l'organisme de l'hôte par voie orale pour infecter les entérocytes matures de l'intestin grêle, du duodénum à l'iléon terminal. Depuis peu, l'antigène du rotavirus (la protéine VP6) ou son ARN ont été mis en évidence également dans le sang [23.8 , 23.9] ou le LCR [23.10] de patients prélevés pendant la phase aiguë de l'infection. Cependant, le rôle de la dissémination extra-intestinale du rotavirus dans la survenue des formes sévères reste à préciser. La réplication du virus dans les entérocytes entraîne plusieurs phénomènes physiopathologiques responsables de la diarrhée. L'augmentation de la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale est le principal mécanisme de cette diarrhée mais la malabsorption due à l'atrophie villositaire et à l'accélération du transit participe aussi à l'aggravation de la diarrhée.

La protéine non structurale NSP4 se comporte comme une entérotoxine capable de déclencher par elle-même la diarrhée [23.11]. Le système nerveux entérique semble également jouer un rôle important dans les mécanismes de cette diarrhée sécrétoire [23.12]. Ces résultats obtenus chez l'animal suggèrent les mécanismes qui pourraient expliquer comment le rotavirus peut être responsable, chez l'homme, d'une diarrhée si intense qu'elle peut conduire à la déshydratation aiguë sévère voire létale, comme avec *Vibrio cholerae*. Certains facteurs de virulence propres au virus ont été proposés chez l'animal, tels que la protéine NSP4 ou la protéine VP4, la protéine d'attachement du virus à la cellule. Chez l'homme, il ne semble pas exister de relation entre le type du virus et son pouvoir pathogène (excepté peut-être pour les virus de type P[6], qui pourraient être moins pathogènes). Les rotavirus animaux sont non ou peu pathogènes pour l'homme, ce qui est à la base de leur utilisation comme virus vaccinaux. Mais ces virus animaux semblent pouvoir acquérir une

pathogénicité par réassortiment génétique avec des virus humains [23.13].

L'expression du pouvoir pathogène du virus chez l'homme est variable et conduit à des expressions cliniques différentes: de la forme asymptomatique à la déshydratation sévère voire au décès du patient. L'infection est plus sévère chez l'enfant de 3 mois à 2 ans que chez le jeune nourrisson, chez l'enfant plus âgé ou chez l'adulte. Plusieurs facteurs pourraient rendre compte de cette différence de susceptibilité vis-à-vis de l'infection liée à l'âge. Avant tout, les réinfections naturelles entraînent des réponses immunitaires spécifiques qui protègent progressivement les jeunes patients contre les formes les plus sévères [23.14 , 23.15]. La présence d'anticorps circulants spécifiques d'origine maternelle et transmis par voie transplacentaire participe probablement à la protection du nourrisson jusqu'à l'âge de 3 mois. L'entrée du virus dans la cellule intestinale est sous la dépendance du clivage protéasique de VP4. Or chez le nouveau-né, les quantités de trypsine, d'élastase ou de pancréatine dans les sécrétions intestinales sont moindres que chez le nourrisson ou le jeune enfant. L'allaitement maternel protège les jeunes nourrissons contre l'infection à rotavirus en leur transmettant non seulement des anticorps spécifiques mais aussi des substances inhibitrices de la trypsine [23.16]. Enfin, plus de 85% des décès pédiatriques dus à l'infection à rotavirus surviennent dans les pays en voie de développement, probablement à cause de la difficulté d'accès aux soins, de la malnutrition et des nombreuses co-infections digestives, fréquemment rencontrées dans ces pays.

D Réponses immunitaires

1 Mécanismes de la réponse immunitaire

Les mécanismes de la réponse immunitaire induite par l'infection à rotavirus sont complexes et ne sont que partiellement connus.

Les cellules M de l'épithélium intestinal, situées en regard des plaques de Peyer, pourraient participer à la présentation antigénique du virus aux cellules inductrices de la réponse immunitaire situées dans les plaques de Peyer. Les lymphocytes T activés ou mémoire, les lymphocytes B majoritairement IgM⁺ et IgD⁺, et les macrophages stimulés par l'infection à rotavirus migrent des plaques de Peyer vers le ganglion lymphatique et rejoignent la circulation systémique par le canal thoracique. Grâce à certains marqueurs de domiciliation sélective (ou «homing» intestinal) exprimés à leur surface (intégrine $\alpha 4\beta 7$ ou récepteurs CCR7 et CCR9), ces lymphocytes retournent de façon sélective dans la lamina propria de la muqueuse intestinale. Les IgA sont sécrétées par les plasmocytes issus des lymphocytes B différenciés de la lamina propria et sont captées par les entérocytes. Après ajout de la pièce sécrétoire, les IgA sécrétoires spécifiques du rotavirus sont libérées dans la lumière intestinale. La protéine VP6 pourrait induire des IgA dont l'effet protecteur interviendrait à l'intérieur de la cellule, lorsque ces IgA sécrétoires rencontrent le rotavirus dans l'entérocyte infecté [23.17].

La primo-infection semble induire une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre VP7. L'activité des lymphocytes T cytotoxiques anti-VP7 est à la fois spécifique du sérotype G (réponse homotypique) et à la fois croisée entre les

souches de sérotype différent (réponse hétérotypique). La primo-infection induit surtout une réponse immunitaire humorale qui joue un rôle déterminant à la fois dans la résolution de la maladie et dans la protection contre les réinfections. L'efficacité de la protection induite par l'infection naturelle est liée à la présence d'IgA sécrétoires spécifiques dans la lumière intestinale et à la présence d'IgA ou d'IgG spécifiques dans le sérum. Mais l'efficacité de la protection n'est pas liée au taux d'anticorps neutralisants dirigés contre VP7 ou VP4. Elle n'est donc pas liée à la spécificité de type des rotavirus.

Tableau 23.2 Efficacité

	Réinfection	Maladie (toute forme)	Forme asymptomatique	Forme modérée	Forme sévère
1 ^{er} épisode	38 (17-50)	77 (60-88)	38 (9-58)	73 (50-86)	87 (55-96)
2 ^e épisode	60 (41-72)	83 (64-92)	62 (34-79)	75 (45-89)	100
3 ^e épisode	66 (33-83)	92 (44-99)	74 (17-92)	99 (100-100)	

* L'efficacité de la protection est exprimée en pourcentage et l'intervalle de confiance de 95% est indiqué entre parenthèses.

Finalement, il n'est pas exclu que d'autres facteurs encore méconnus puissent participer à la réponse immunitaire dirigée contre le rotavirus. La complexité des réponses immunitaires spécifiques et l'absence de marqueur immunologique prédictif de protection après l'infection naturelle ou après immunisation font partie des difficultés rencontrées lors du développement des vaccins.

2 Efficacité de la protection induite par l'infection naturelle

L'infection naturelle protège partiellement et progressivement contre les réinfections. La primo-infection ne protège pas le nouveau-né contre une réinfection par le rotavirus, mais elle le protège contre une maladie sévère lors des réinfections [23.14]. À l'inverse, chez le nouveau-né qui n'a pas été infecté durant le premier mois de vie, la primo-infection se manifeste plus fréquemment par de la diarrhée. Chez le nourrisson de moins de 2 ans, la protection induite par l'infection naturelle atténue la sévérité de la diarrhée lors des réinfections. L'efficacité de cette protection augmente avec chaque nouvelle infection (*tab. 23.2*) [23.15]. Cette protection s'exerce vis-à-vis des réinfections par des rotavirus de sérotype différent [23.18] mais elle est plus efficace contre les réinfections par un rotavirus de même sérotype [23.15]. Finalement, bien que l'infection naturelle protège le nourrisson contre les réinfections sous forme de gastro-entérite sévère, un nourrisson peut développer deux épisodes de diarrhée à rotavirus d'un même sérotype d'une saison à l'autre. Il peut

également développer deux épisodes de gastroentérite à rotavirus dans la même saison.

II Épidémiologie et diversité des rotavirus

A Transmission

Quasiment tous les enfants sont infectés par le rotavirus avant l'âge de 5 ans, quels que soient leur origine ethnique, le niveau socio-économique de leur entourage ou les conditions sanitaires du pays. L'infection sévit avec la même incidence par tranche d'âge à travers le monde. La transmission du virus est essentiellement féco-orale. Le virus se propage par épidémies, favorisées par la promiscuité, la vie en collectivité et l'absence d'hygiène. Le contact avec des mains et des surfaces souillées est un important mode de contamination, en particulier dans les collectivités de jeunes enfants [23.19]. Dans les pays en voie de développement, le virus est aussi transmis par l'eau souillée. Mais les taux d'incidence de la maladie comparables entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement indiquent que l'amélioration de l'hygiène et du traitement des eaux ne suffit pas à diminuer l'incidence de la diarrhée à rotavirus. Dans les pays industrialisés, l'infection sévit sur un mode épidémique, avec un pic saisonnier hivernal (fig. 23.1). Dans les pays tropicaux et subtropicaux, le pic épidémique saisonnier est moins apparent. Des foyers endémiques touchant les nouveau-nés peuvent exister toute l'année dans les maternités.

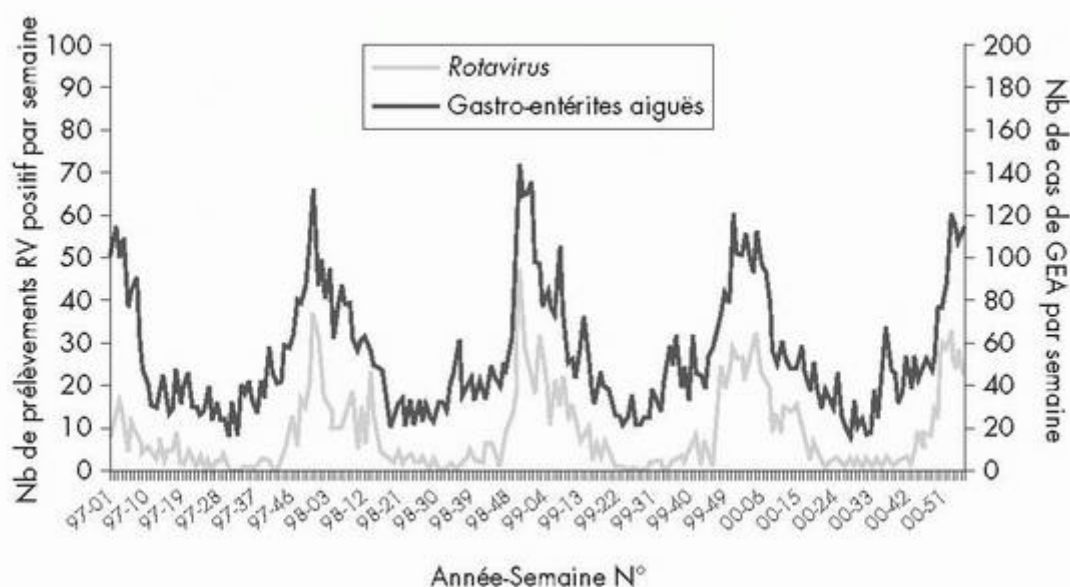


Figure 23.1 Caractère saisonnier de la gastro-entérite aiguë à rotavirus. La courbe noire représente le nombre des admissions pour gastro-entérite aiguë (échelle de droite) et la courbe grise représente le nombre de rotavirus identifiés dans les selles des enfants hospitalisés pour gastro-entérite aiguë (échelle de gauche) à l'hôpital Trousseau, à Paris, de 1997 à 2000. En France, le rotavirus circule selon les années à partir d'octobre (40^e semaine de l'année) et jusqu'en juin-juillet (23^e-29^e semaine). Pendant la période estivale, l'isolement des rotavirus est très faible ou nul. Un important pic d'isolement de rotavirus est

observé chaque hiver et peut atteindre 70% des prélèvements de selles (d'après Grimprel *et al.* [23.5])

B Poids de la maladie

1 Mortalité et morbidité

Parashar *et al.* ont estimé la morbidité et la mortalité globale de l'infection à rotavirus chez l'enfant de moins de 5 ans [23.2 , 23.3]. L'infection serait responsable de 111 millions de cas traités à domicile, de 25 millions de consultations externes, de 2 millions d'hospitalisations et de 611 000 décès chaque année dans le monde. Chaque année, le rotavirus est donc responsable d'une lourde mortalité essentiellement dans les pays en voie de développement, où surviennent plus de 85% des décès. Il est aussi responsable d'une importante morbidité dans les pays industrialisés et participe avec la bronchiolite à VRS et la grippe au véritable chaos saisonnier provoqué par les épidémies hivernales en pédiatrie. En Europe, près de 1 enfant de moins de 5 ans sur 50 est hospitalisé pour gastro-entérite à rotavirus. En France, le rotavirus serait responsable chaque année de 300 000 épisodes de diarrhée aiguë, de 138 000 consultations en ville, de 18 000 hospitalisations et d'environ 10 décès [23.23].

L'incidence majeure de l'infection communautaire en période hivernale entraîne la survenue concomitante d'épidémies en milieu hospitalier et en collectivités. L'incidence de l'infection nosocomiale à rotavirus peut atteindre 20% dans les services d'hospitalisation pédiatrique en Europe [23.20 , 23.21]. Elle est responsable d'un allongement non négligeable de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de réadmissions et surtout d'un important surcoût hospitalier. La transmission du virus dans les crèches et les collectivités de nourrissons est favorisée par la fréquence et l'étroitesse des contacts entre les hôtes susceptibles. Le rotavirus se transmet de façon manuportée, à l'occasion du change des couches et par le biais des jouets souillés. L'excrétion virale asymptomatique, l'importante infectivité et la longue persistance du virus sur les surfaces inertes sont autant de facteurs qui rendent la transmission du virus si difficile à contrôler dans ces lieux.

2 Coûts socio-économiques

Bien qu'il soit difficile de l'estimer précisément, le coût global de l'infection à rotavirus, qui comprend les dépenses médicales directes et indirectes, est très élevé. Le coût direct de l'infection comprend le coût de la prise en charge ambulatoire, celui des hospitalisations et celui des infections nosocomiales. Par exemple, en France, Fourquet *et al.* ont estimé le coût annuel des hospitalisations pédiatriques pour gastro-entérite aiguë à environ 62 millions d'euros, ce qui représentait en 1997 environ 0,055 ‰ de la consommation médicale globale française, 1,2 ‰ du coût de l'ensemble des hospitalisations et 2,5% des dépenses de la médecine préventive [23.22]. En utilisant un modèle de l'infection à rotavirus (modèle de Markov), Melliez *et al.* ont estimé que le coût direct annuel de l'infection à rotavirus chez l'enfant de moins de 5 ans serait d'environ 28 millions d'euros pour le système de santé français [23.23]. L'estimation du coût indirect doit tenir compte de nombreux paramètres parfois

difficiles à évaluer, tels que le nombre de journées de travail perdues par les adultes restés à domicile pour s'occuper du jeune patient. Le coût indirect peut représenter jusqu'à 60% des dépenses totales dues à l'infection. Globalement, l'importante morbidité de l'infection à rotavirus dans les pays industrialisés entraîne un coût socio-économique non négligeable à l'échelle de chaque nation.

C Épidémiologie moléculaire des infections communautaires

L'épidémiologie des infections à rotavirus en milieu communautaire se caractérise par la cocirculation de souches virales antigéniquement et génomiquement différentes. Le géotypage G et P des souches de rotavirus de groupe A a montré que près de 90% des souches sont de type G1, G2, G3 ou G4 (fig. 23.2). Ces types G sont le plus souvent combinés à deux géotypes P: P[8] avec G1, G3 et G4, et P[4] avec G2. Ces souches cocirculent lors des épidémies et sont retrouvées partout dans le monde (fig. 23.2a) y compris en Europe (fig. 23.2b). Cependant, la fréquence et la prédominance des différents types de rotavirus ne sont pas constantes. Elles peuvent varier d'une année à l'autre ou lors d'une même épidémie en fonction de la localisation géographique (fig. 23.3). Dans les pays en voie de développement, trois types G (G5, G6 et G8), qui sont fréquents parmi les rotavirus animaux (animaux domestiques ou bétail), peuvent prédominer localement parmi les rotavirus humains, laissant à penser que l'origine animale des virus humains non G1-G4 est très probable [23.24 , 23.25]. Par ailleurs, la souche G9, jusque-là minoritaire voire absente de certaines régions du globe, émerge depuis peu et de façon significative dans de nombreux pays industrialisés et dans les pays en voie de développement [23.24 , 23.25]. Cette souche peut aussi prédominer localement, y compris en Europe [23.26 , 23.27]. L'émergence récente de ces souches non G1-G4, et en particulier de type G9, dans des régions où elles étaient jusque-là absentes, c'est-à-dire dans des populations non immunes pour ces sérotypes, pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'expression clinique de la maladie et doit être prise en considération dans la stratégie de développement des nouveaux vaccins.

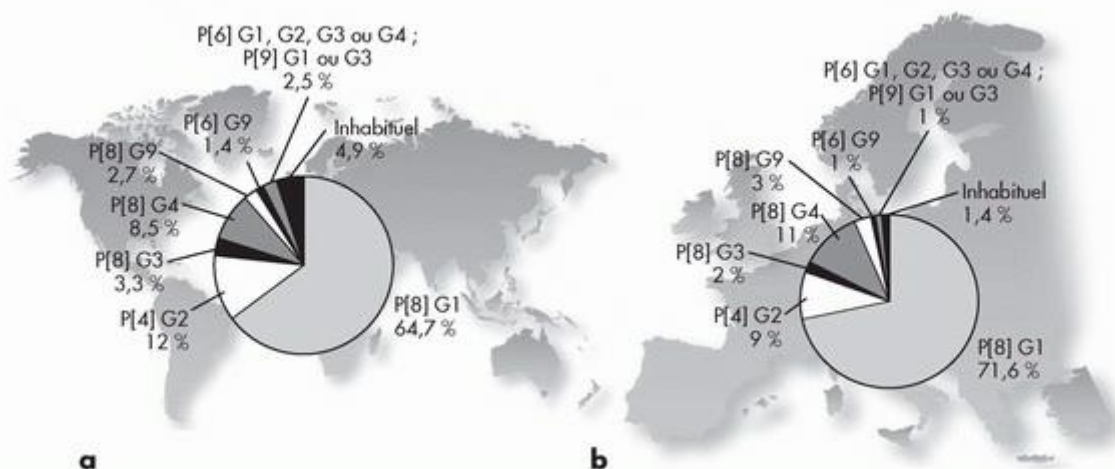


Figure 23.2 Distribution globale des types P et G des rotavirus humains de groupe A (d'après Santos et Hoshino [23.25]). (a) Dans le monde (n = 16 474),

à partir de 124 études publiées entre 1989 et 2004 (52 pays, 5 continents) et (b) en Europe (n = 7 024). Près de 80% des souches sont de type G1 ou G2, mais le type G9 émerge depuis peu (4%)

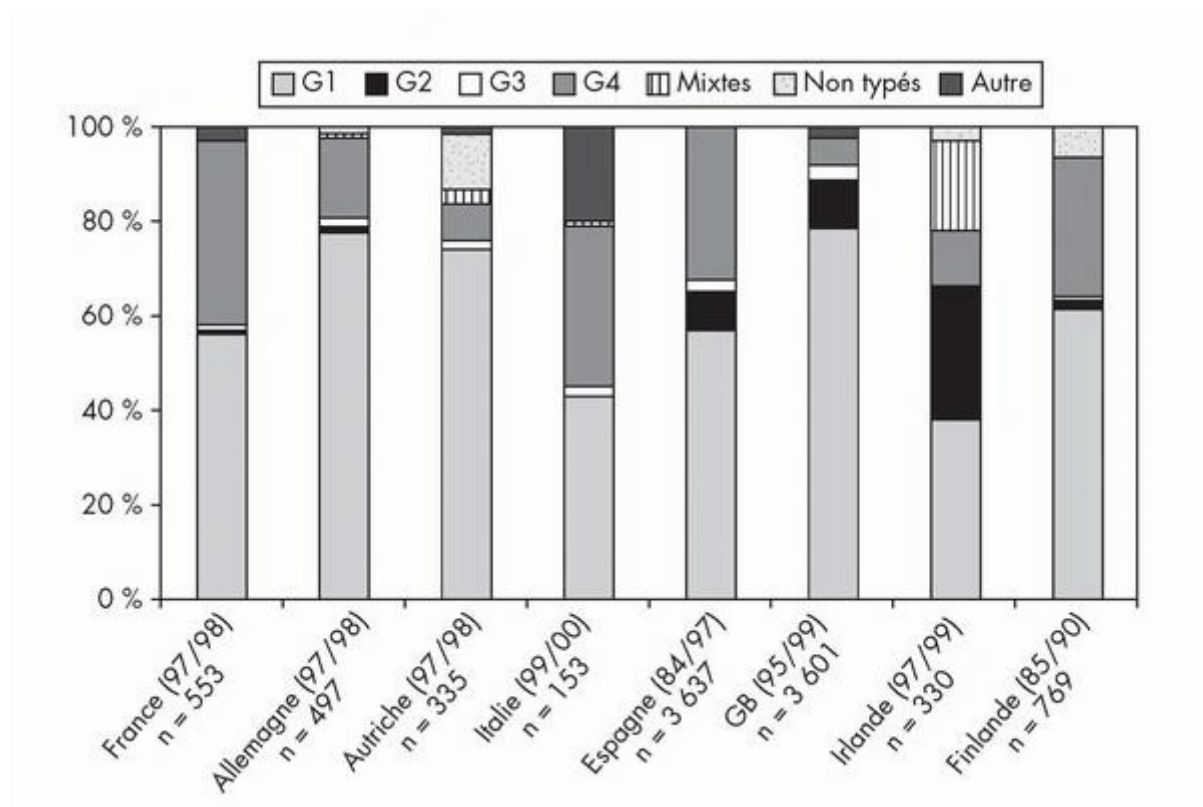


Figure 23.3 Diversité des sérotypes G en Europe. La fréquence et la prédominance des différents types varient d'une année à l'autre ou lors d'une même épidémie en fonction de la localisation géographique (France [23.51], Allemagne [23.52], Autriche [23.53], Italie [23.54], Espagne [23.55], Grande-Bretagne [23.56 , 23.57], Irlande [23.58], Finlande [23.59])

D Variabilité des rotavirus

Deux principaux mécanismes président à la variabilité des rotavirus: les mutations ponctuelles et le réassortiment génétique. Le séquençage des gènes permet de mettre en évidence des mutations ponctuelles et de distinguer des génogroupes. Une étude réalisée sur des souches de rotavirus G2 isolées sur une période de 10 ans a montré que les gènes 9 (VP7) de ces souches étaient bien conservés, mais comportaient des mutations ponctuelles compatibles avec un phénomène de glissement antigénique. Le réassortiment génétique est un échange de segments d'ARN portant des gènes homologues entre 2 virus distincts et survenant lors d'une infection mixte. Il génère des virus dits «réassortants», dont le génome est une mosaïque des gènes des virus parentaux. Les virus réassortants sont fréquents en conditions naturelles. Ils sont la conséquence du réassortiment entre deux virus de la même espèce animale (chez l'homme, par exemple) ou entre des rotavirus animaux et humains, confirmant la possibilité de transmission interespèces des rotavirus [23.24 , 23.28]. Les virus réassortants sont fréquents dans les pays en voie de développement où les contacts rapprochés interhumains ou homme-animal, combinés à la

transmission hydrique semblent favoriser la survenue d'infections mixtes, et donc le réassortiment. Bien que moins fréquents, des virus réassortants sont également retrouvés dans les pays industrialisés. Ils sont favorisés par les infections mixtes qui s'observent surtout au pic des épidémies [23.28]. Le réassortiment génétique lors des co-infections est l'une des propriétés naturelles des rotavirus qui entretient la diversité des souches et qui a été utilisée pour développer de nouvelles souches vaccinales réassortantes entre virus humains et animaux.

E Justification du développement d'un vaccin anti-rotavirus

Dans les pays en voie de développement, l'amélioration de la qualité de l'eau et des aliments n'est pas suffisante pour faire baisser le taux des diarrhées à rotavirus, contrairement au cas des autres pathogènes. Dans ces pays, l'utilisation extensive des solutés de réhydratation par voie orale selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé ne permet pas non plus de réduire significativement la mortalité des diarrhées. Dans les pays industrialisés, les mesures préventives actuellement disponibles pour lutter contre la transmission de la maladie ne sont pas suffisamment efficaces. La vaccination représente vraisemblablement la seule réponse de santé publique adaptée à l'immense impact de l'infection.

III Histoire de la vaccination anti-rotavirus

Les données épidémiologiques et cliniques disponibles à travers le monde justifient pleinement le développement de la vaccination contre le rotavirus. L'infection naturelle ne protège pas contre la réinfection, mais protège contre la maladie sévère lors des réinfections. Il est légitime d'attendre que l'efficacité des vaccins anti-rotavirus en termes de protection soit comparable à celle de l'infection naturelle. Le but de cette vaccination est donc de prévenir la survenue de gastro-entérites aiguës sévères dues au rotavirus chez le nourrisson de moins de 2 ans. Cette vaccination doit être efficace non seulement contre les quatre sérotypes les plus fréquents du rotavirus dans le monde (G1-G4) mais aussi contre les souches dont le sérotype est plus rare mais qui prédominent localement ou qui tendent à émerger depuis peu (G6, G9).

A Obstacles au développement des vaccins

Depuis plus de 20 ans, de nombreux efforts portent sur le développement d'une vaccination efficace contre le rotavirus et se heurtent à plusieurs obstacles de taille. Ces obstacles sont liés à l'hôte:

- les nourrissons doivent être immunisés rapidement après la naissance puisque l'infection survient dès le premier mois de la vie, surtout dans les pays en voie de développement;
- dans cette tranche d'âge, les nourrissons possèdent un taux élevé d'anticorps spécifiques d'origine maternelle qui pourrait entraver la réponse immunitaire aux vaccins;
- le système immunitaire du jeune nourrisson (avant l'âge de 3 mois) est immature, ce qui pourrait affecter la qualité de la réponse vaccinale.

D'autres obstacles sont liés au pathogène:

- le virus fait preuve d'une grande variabilité dans le temps et dans l'espace;
- le développement d'un vaccin non pathogène chez l'homme est freiné par la méconnaissance des facteurs de virulence du virus;
- en l'absence de marqueurs fiables pour évaluer la qualité de la réponse immunitaire de l'hôte, l'efficacité d'un vaccin ne peut être évaluée qu'en termes de protection, ce qui exige des essais cliniques de grande envergure.

La première stratégie de développement d'un vaccin contre le rotavirus, et qui a été aussi la plus largement étudiée, était fondée sur le concept développé par Edward Jenner en 1798 pour la vaccination contre la variole, qui utilisait comme vaccin un virus vivant d'origine animale proche du virus humain. Deux arguments principaux étaient en faveur de l'utilisation de cette approche pour le développement du vaccin contre le rotavirus : d'une part, les rotavirus humains et animaux du groupe A partagent le même antigène de groupe (VP6) et, d'autre part, les nourrissons et les jeunes enfants développent naturellement une réponse sérologique non seulement contre les rotavirus humains mais aussi contre des rotavirus bovins, murins et simiens.

B Approche jennérienne: utilisation de virus animaux naturellement atténués

L'approche jennérienne repose sur l'utilisation de souches animales de rotavirus dont on pense que le pouvoir pathogène est naturellement atténué pour l'homme et qui seraient pour autant capables de susciter une réponse immunitaire protectrice comparable à celle qui survient à la suite d'une infection naturelle par un rotavirus humain.

L'approche jennérienne englobe 3 principes importants:

- le virus animal antigéniquement proche du virus humain ne doit pas induire de maladie significative chez l'homme;
- l'infection avec la souche animale doit protéger contre la maladie humaine;
- le vaccin ne doit pas induire de maladie dans l'entourage du sujet vacciné.

Trois types de vaccins vivants administrés par voie orale ont fait l'objet d'essais cliniques dans les années 1980: deux souches de rotavirus d'origine bovine, RIT 4237 (G6, P6[1]) [23.29] et WC3 (G6, P7[5]) [23.30], et une souche d'origine simienne, MU18006 (ou RRV) (G3, P5B[3]) [23.31]. L'efficacité de ces vaccins s'est révélée inconstante en termes de niveau de protection et vis-à-vis des autres sérotypes non inclus dans le vaccin. L'efficacité dépendait aussi de la localisation géographique où les essais cliniques avaient été menés et de l'âge des sujets vaccinés. Pour toutes ces raisons, le développement de ces vaccins n'a pas été poursuivi.

Cependant ces premiers essais vaccinaux ont fourni des informations importantes pour le développement ultérieur des vaccins rotavirus:

- un vaccin vivant administré par voie orale est capable de protéger les enfants contre le rotavirus;

- le niveau de protection du vaccin n'est pas corrélé à la réponse immunitaire de l'hôte;
- la coadministration du vaccin polio oral (OPV) peut inhiber les réponses immunitaires anti-rotavirus;
- la protection induite par la vaccination est généralement meilleure contre la maladie sévère que contre la maladie modérée, tout comme la protection induite par l'infection naturelle.

C Approche jennérienne «modifiée»: échec du premier vaccin réassortant

Dès lors, l'approche jennérienne «classique» a été modifiée. Cette nouvelle approche est fondée sur la nature segmentée du génome viral qui permet d'obtenir des virus réassortants générés en culture cellulaire par co-infection avec deux souches de rotavirus. Cette approche jennérienne «modifiée» utilise des réassortants entre virus animaux et humains ayant intégré, dans le fond génétique du virus animal (responsable du phénotype atténué), le gène 9 (VP7) du virus humain (conférant la spécificité de type G du virus humain). Ainsi, les vaccins à base de virus réassortants combinent le faible niveau pathogène pour l'homme de certaines souches animales et les spécificités des sérotypes les plus fréquents des souches humaines. Ces vaccins développés à partir de deux souches animales, WC3 (bovine) et RRV (simienne), ont d'abord contenu un seul virus réassortant puis ont inclus secondairement des mélanges de plusieurs virus réassortants pour procurer une protection plus étendue contre les sérotypes G humains les plus fréquents.

Tableau 23.3 Efficacité

Vaccin	Références	Efficacité contre			
		Hospitalisation pour GEA		Toute forme de GEA RV pos.	GEA sévère RV pos.
		Toutes	RV pos.		
Rotashield®	[23.52 , 23.53 , 23.54 , 23.55]	70 à 97%	-	48 à 68%	64 à 91%
Rotarix®	[23.38]	42 (28-53)	85 (70-93)	-	85 (72-92)
Rotateq®	[23.37]	59 (52-65)	96 (90-98)	74 (67-80)	98 (88-100)

* L'efficacité de la protection est exprimée en pourcentage et l'intervalle de confiance de 95% est indiqué entre parenthèses.

GEA: gastro-entérite aiguë; RV pos.: GEA due à rotavirus.

Le premier vaccin réassortant ainsi produit comprenait la souche simienne RRV (pour *Rhesus Rota Virus*, G3, P5B[3]) et 3 virus réassortants simien × humain où le

gène 9 du rotavirus simien codant VP7 de type G3 a été remplacé par le gène 9 d'un rotavirus humain de type G1, G2 ou G4. Ce vaccin a fait preuve d'une efficacité de 50 à 70% pour la prévention de toutes les formes de diarrhée à rotavirus et d'une efficacité de 65 à 90% pour la prévention des formes sévères (*tab. 23.3*). Ces essais cliniques ont aussi montré que ce vaccin pouvait protéger contre plusieurs sérotypes de rotavirus et que son efficacité pouvait persister pendant 3 saisons de rotavirus. Le vaccin était cependant souvent responsable de fièvre (15 à 20% des sujets vaccinés selon les études) et de diarrhée après la première administration.

Ce vaccin vivant atténué, administré par voie orale, a été mis sur le marché aux États-Unis en août 1998 sous le nom de Rotashield® (RRV-TV, Wyeth Lederle Vaccines) et recommandé pour la vaccination universelle des nourrissons nés à terme, avec le schéma d'une administration à 2, 4 et 6 mois. Cependant, de septembre 1998 à juillet 1999, 15 cas d'invagination intestinale aiguë, dont 2 décès, sont survenus chez des jeunes nourrissons ayant reçu ce vaccin, après que plus d'un million de doses aient été administrées. Les études ultérieures ont tenté d'établir un lien entre invagination intestinale et vaccination. Elles ont mis en évidence d'une part une forte relation temporelle entre la survenue de l'invagination et la date d'administration du vaccin: parmi les 15 cas déclarés, 11 étaient survenus dans la première semaine suivant la première administration du vaccin. D'autre part, ces études ont mis en évidence un risque anormalement élevé d'invagination chez les sujets vaccinés (entre 1 pour 4 670 et 1 pour 11 000 selon les études) [23.32 , 23.33]. Sur ces données, le vaccin a été retiré du marché en novembre 1999 [23.34] bien que le lien entre invagination intestinale aiguë et vaccination reste controversé [23.35]. Cette complication rare n'a pas d'explication physiopathologique pour le moment et l'hypothèse d'un caractère pathogène propre au virus simien reste à démontrer. Depuis cette expérience malheureuse, la tolérance des vaccins vivants en cours de développement, en particulier en termes d'invagination intestinale aiguë, doit désormais être testée au cours d'essais cliniques de grande envergure avant leur autorisation de mise sur le marché.

Tableau 23.4 Les vaccins actuels

Vaccins	Laboratoire	Souche	Statut du vaccin	Références
<i>Vaccins commercialisés</i>				
Rotashield®	Wyeth Lederle* (États-Unis)/A. Z. Kapikian	Quadrivalent réassortant simien (RRV) × humain (G1- G4)	Commercialisé aux États-Unis en 1998 Retiré du marché en 1999	[23.43 , 23.44 , 23.45 , 23.46]
LLR	Lanzhou Institute of Biological	Monovalent ovin (G12, P[10])	Commercialisé en Chine (2000)	

Vaccins en cours de commercialisation

Rotarix®	GSK (Belgique)/R. Ward & D. Bernstein	Monovalent humain (G1, P1A[8])	Autorisé en Europe (2006) Commercialisé en France (2006)	[23.38]
Rotateq®	Merck (États- Unis)/H. F. Clark & P. Offit	Pentavalent réassortant bovin (WC3) × humain (G1- G4, P1A[8])	Autorisé en Europe et aux États-Unis (2006) Commercialisé en France (2006)	[23.37]

Vaccins en cours de développement

UK- reassortant	Wyeth Lederle* (États-Unis)/A. Z. Kapikian	Hexavalent réassortant bovin × humain (G1- G4, G8, G9)	Phase 2	[23.47]
RV3	Université de Melbourne/R. Bishop	Monovalent humain souche néonatale (G3, P2A[6])	Phase 2	[23.48 , 23.49]
116E	Bharat BioTech, Ltd (Inde)/M. K. Bhan & R. Glass	Monovalent humain souche néonatale (G9, P8[11])	Phase 1	[23.40]
I321	Bharat BioTech, Ltd (Inde)/C. D. Roa & H. Greenberg	Monovalent humain souche néonatale (G10, P8[11])	Phase 1	[23.50]

* Devenu American Home Products.

De nombreux vaccins anti-rotavirus sont en cours de commercialisation ou de développement (*tab. 23.4*). Ce sont tous des vaccins vivants atténués, administrés par voie orale. Un vaccin monovalent ovin (LLR) est produit localement et commercialisé en Chine. Plusieurs essais cliniques en Inde et en Australie évaluent l'efficacité vaccinale de différentes souches d'origine néonatale. Un vaccin hexavalent réassortant bovin × humain (*UK-reassortant*) qui inclut les 5 sérotypes G les plus fréquents (G1-G4 et G9) et le sérotype G8 est en cours de développement. Enfin, deux vaccins (Rotateq® et Rotarix®) sont commercialisés aux États-Unis et en Europe depuis 2006. Aux États-Unis, la vaccination universelle des nourrissons contre le rotavirus est recommandée avant l'âge de 32 semaines depuis 2006. En revanche, la même année en France, le Conseil Supérieur d'hygiène publique de France a souhaité différer la recommandation de la vaccination systématique pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois. Les deux nouveaux vaccins ont été développés selon deux approches différentes.

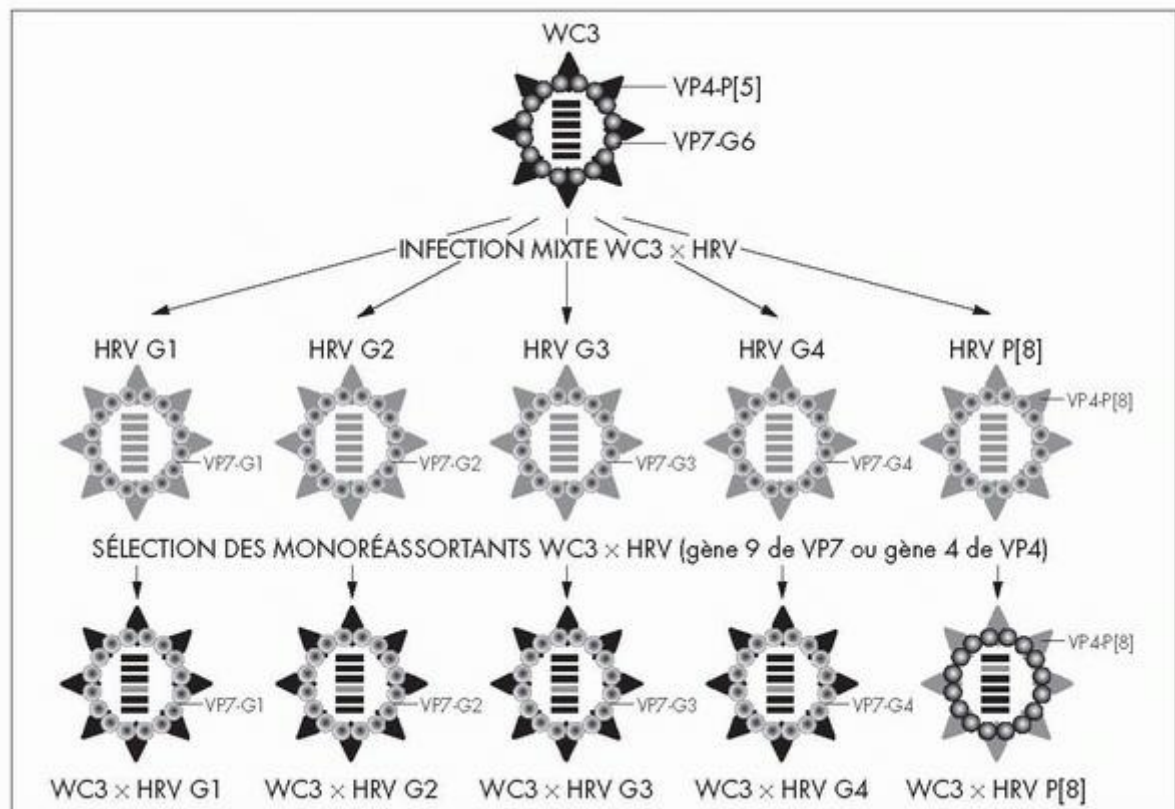


Figure 23.4 Le vaccin pentavalent Rotateq®. La souche bovine WC3 de sérotype G6, naturellement non pathogène pour l'homme, est cocultivée avec des souches humaines (HRV) de sérotypes G1, G2, G3, G4 ou de génotype P[8]. Les virus bovins monoréassortants vis-à-vis du gène 9 (VP7) de rotavirus humain sont sélectionnés pour entrer dans la composition du vaccin. Ces réassortants comportent tous les gènes du WC3 à l'exception du gène 9, qui a été substitué par celui de la souche humaine correspondante, leur conférant le sérotype G1, G2, G3 ou G4. Une souche monoréassortante vis-à-vis du gène 4 (VP4) de rotavirus humain, la souche P1A[8], est également incluse dans le vaccin pentavalent

A Rotateq®

Le développement du vaccin Rotateq® (Merck, États-Unis) repose sur la même approche de réassortiment génétique que le premier vaccin réassortant RRV-TV (Rotashield®), mais en utilisant comme fond génétique la souche de rotavirus bovin WC3 (G6, P7[5]), dont on pense qu'elle est moins pathogène pour l'homme que la souche simienne [23.36]. Les réassortants qui entrent dans la composition du vaccin incluent les sérotypes humains les plus courants: G1, G2, G3 et G4 de VP7 ainsi que le génotype P[8] de VP4 (correspondant au sérotype P1A) (*fig. 23.4*). Le génotype P[8] a été inclus dans le vaccin car il est souvent associé au sérotype G9. Le vaccin est conditionné sous forme liquide, prêt à être administré par voie orale.

Le schéma d'administration comprend 3 doses espacées d'au moins 1 mois. La première dose doit être administrée entre 6 et 12 semaines de vie. Rotateq® fait preuve d'une bonne tolérance en termes de fièvre, de diarrhée et d'invagination intestinale aiguë [23.37]. Il protège le nourrisson contre toutes les formes de gastro-entérite à rotavirus dans 74% des cas et contre les formes sévères de gastro-entérite à rotavirus dans plus de 98% des cas (*tab. 23.3*). Cette efficacité est respectivement de 63% et de 88% pendant la deuxième année qui suit la vaccination. Il permet de diminuer d'environ 94% le taux d'hospitalisations et de consultations aux urgences pour gastro-entérite aiguë à rotavirus. Mais ces résultats ont été obtenus dans des pays où le sérotype G1 prédomine. Il n'est pas possible pour l'instant de documenter l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des autres sérotypes, y compris vis-à-vis de ceux qui ne sont pas inclus dans le vaccin.

B Rotarix®

Le développement du vaccin Rotarix® (Glaxo SmithKline Biologicals, Belgique) repose sur l'utilisation d'un virus humain vivant atténué. Le rationnel de ce vaccin rotavirus humain monovalent est fondé sur deux observations. D'une part, l'infection naturelle par un rotavirus humain induit une réponse immunitaire hétérotypique dirigée contre d'autres sérotypes que celui du virus responsable de l'infection. D'autre part, la survenue d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson ne semble pas liée à l'infection naturelle par les rotavirus humains. La souche de rotavirus humain de type G1, P1A[8] contenue dans ce vaccin a été isolée en 1988 à partir des selles d'un patient hospitalisé pour gastroentérite aiguë à Cincinnati. Elle a été atténuée par de nombreux passages en culture cellulaire puis purifiée par dilution limite et enfin cultivée sur cellules Vero pour obtenir la souche vaccinale finale HRV RIX4414.

Ce vaccin, fourni sous forme de poudre, doit être reconstitué avant d'être administré chez le nourrisson âgé de plus de 6 semaines, à raison de 2 doses à 2 mois d'intervalle. Il fait preuve d'une bonne tolérance en termes de fièvre, de diarrhée et d'invagination intestinale aiguë [23.38]. Il protège le nourrisson contre les formes sévères de gastro-entérite aiguë à rotavirus dans 85% des cas et permet de réduire de 85% le taux d'hospitalisations pour gastro-entérite aiguë sévère à rotavirus (*tab. 23.3*). Ces résultats ont été obtenus non seulement dans les pays où le sérotype G1 prédominait lors des essais cliniques mais également en Amérique centrale où la prévalence du sérotype G9 était élevée

au moment de l'essai clinique (40% des cas).

C Vaccins utilisant des souches «néonatales»

L'infection du nouveau-né est le plus souvent asymptomatique et induit une protection efficace contre la réinfection sous forme sévère. Cette observation a conduit à développer plusieurs vaccins qui utilisent des souches «néonatales» de rotavirus, isolées à partir de selles de nouveau-nés asymptomatiques (*tab. 23.4*). Ces souches «néonatales» sont de types P particuliers (P[6] ou P[11]), qui pourraient être à l'origine de leur atténuation naturelle. La première souche néonatale testée fut M37 (G1, P2A[6]). Cette souche isolée au Venezuela s'est révélée inefficace pour protéger le nourrisson au cours d'un essai clinique mené en Finlande [23.39] et son développement n'a donc pas été poursuivi. La souche RV3 (G3, P2A[6]), isolée en Australie, a été atténuée par plusieurs passages en culture cellulaire et semble induire une protection d'environ 50% contre toutes les formes de la maladie. L'évaluation plus précise de ce vaccin en termes d'efficacité et de tolérance est en cours. Deux autres souches «néonatales» sont également en cours de développement en Inde. La souche 116E (G9, P8[11]) est un virus réassortant naturel ayant intégré le gène 4 (VP4) d'un virus bovin dans le fonds génétique du virus humain. Cette souche monoréassortante est souvent retrouvée dans les maternités en Inde et semble protéger le nourrisson contre la diarrhée à rotavirus durant l'année qui suit la primo-infection [23.40]. L'autre souche, I321 (G10, P8[11]), est également une souche naturellement réassortante bovine × humaine mais dont la plupart des gènes sont d'origine animale [23.41]. Ces deux souches sont en cours d'évaluation chez l'homme.

V Autres approches vaccinales

Tous les vaccins actuellement en cours de développement ou de commercialisation sont des vaccins vivants atténués, administrés par voie orale. Certains d'entre eux font preuve d'une efficacité satisfaisante et, compte tenu de l'énorme impact de la maladie, leur disponibilité est attendue partout dans le monde avec beaucoup d'impatience. Cependant tous ces vaccins ont en commun les inconvénients liés à la nature répliquative du virus:

- un risque de diffusion à l'entourage et dans l'environnement;
- un risque de réassortiment génétique du virus vaccinal avec une souche sauvage;
- un retour possible à la virulence par mutation *reverse* de la souche vaccinale atténuée.

Ces vaccins possèdent aussi les inconvénients de la voie d'administration orale empruntée par la vaccination:

- les effets potentiellement inhibiteurs de l'allaitement maternel ou de la coadministration du vaccin polio oral avec le vaccin rotavirus;
- une réponse immunitaire humorale intestinale éphémère.

Ces inconvénients incitent à développer de nouvelles stratégies vaccinales sans risque d'invagination intestinale aiguë pour le nourrisson vacciné. Des vaccins «de deuxième génération» utilisant des sous-unités vaccinales non répliquatives

sont en cours d'évaluation chez l'animal. Les vaccins à base de protéines recombinantes ou d'ADN permettent d'obtenir une bonne réponse immunitaire, mais cette approche se révèle décevante en termes de protection. Actuellement, l'alternative aux vaccins vivants la plus étudiée et la plus prometteuse semble être l'utilisation de pseudoparticules virales (VLP). Les pseudoparticules virales résultent de l'autoassemblage *in vitro* des protéines de structure du rotavirus. En fonction des protéines qu'elles comprennent, elles possèdent les mêmes propriétés antigéniques que le virus d'origine, mais sans sa capacité répliquative. En effet, dans différents modèles animaux, les pseudoparticules de rotavirus sont capables non seulement d'induire une réponse immunitaire spécifique humorale et systémique mais aussi de protéger l'animal contre l'infection [23.42]. Ces résultats montrent que les pseudoparticules de rotavirus représentent de bons candidats vaccins et leur développement mérite d'être poursuivi chez l'homme. De nouvelles voies d'administration sont également en cours d'exploration telles que la voie rectale [23.42] ou la voie transcutanée.

VI Enjeux et défis des vaccins anti-rotavirus

Parmi les obstacles rencontrés lors du développement des vaccins anti-rotavirus, certains, d'ordre général, sont liés à l'introduction d'un nouveau vaccin dans une population donnée. Ces obstacles comprennent:

- le coût élevé de cette vaccination par rapport aux bénéfices que l'on pourrait en attendre;
- les difficultés d'introduire ce nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal existant;
- la capacité de produire le vaccin en quantité suffisante compte tenu de la demande;
- la difficulté d'obtenir les informations nécessaires pour évaluer le besoin des pays intéressés par ce vaccin.

D'autres obstacles sont liés au vaccin lui-même ou au virus contre lequel il est dirigé. L'un des principaux défis de ces vaccins est de démontrer leur complète innocuité en termes d'invagination intestinale aiguë. Les nouveaux vaccins Rotarix® et Rotateq® ont été testés au cours d'essais cliniques d'une ampleur exceptionnelle et n'entraînent pas un nombre anormalement élevé d'invaginations intestinales aiguës chez le nourrisson vacciné avant l'âge de 4 mois. Cependant, aucune étude n'évalue le risque de survenue d'une invagination intestinale aiguë chez le nourrisson vacciné après l'âge de 4 mois avec ces nouveaux vaccins. La mise en place d'observatoires nationaux voire internationaux permettrait de décrire l'épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë et éventuellement ses liens avec l'infection naturelle à rotavirus ou la vaccination.

Un autre enjeu de cette vaccination est son efficacité vis-à-vis de tous les sérotypes circulants du rotavirus, y compris ceux qui ne sont pas inclus dans le vaccin. Par ailleurs, l'efficacité de ces vaccins administrés chez les nourrissons vaccinés au cours de l'allaitement maternel ou qui reçoivent le vaccin polio oral de façon concomitante devra être évaluée précisément. Enfin, bien que l'infection à rotavirus soit quasiment universelle avant l'âge de 5 ans, l'expression

de la maladie est différente dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement. Ces différences portent sur des facteurs liés à l'hôte, sur des caractéristiques du virus ou sur des données épidémiologiques de la maladie (*tab. 23.5*). Dans ce contexte, le développement de vaccins différents, adaptés aux pays concernés, devrait être envisagé. D'autres sérotypes pourraient être inclus dans le vaccin en fonction de la zone géographique où il est utilisé. On pourrait envisager d'utiliser un vaccin non complètement dénué d'effets secondaires dans les pays où la mortalité est particulièrement élevée, à condition que ce vaccin fasse preuve d'une bonne efficacité, d'un coût faible et d'une grande facilité d'utilisation. Enfin, dans les pays en voie de développement où l'infection naturelle survient souvent chez le très jeune nourrisson (avant l'âge de 3 mois), il faudrait évaluer l'efficacité de l'administration dès la naissance d'une dose vaccinale unique pour protéger le nouveau-né contre les réinfections ultérieures sous forme sévère.

Tableau 23.5 Caractéristiques de l'infection à rotavirus dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement

	Pays industrialisés	Pays en voie de développement	Conséquences pour le développement des vaccins
Âge de la primo-infection: — âge médian — infection avant 1 an	12-18 mois 40%	6-9 mois 80%	Vacciner tôt dans les pays en voie de développement, sinon risque d'une efficacité vaccinale diminuée
Infection néonatale	Rare	Fréquente	Difficulté d'évaluation de l'efficacité vaccinale dans une population déjà immune
Caractère saisonnier	Épidémie hivernale	Endémie	Dans les pays industrialisés, vacciner avant l'épidémie hivernale Dans les pays en voie de développement, vacciner tôt dans la vie
Co-infection par d'autres pathogènes entériques	Rare	Fréquente (10-30%)	Pourrait nécessiter des doses vaccinales plus importantes dans les pays en voie de développement
Carence nutritionnelle	Rare	Fréquente	Pourrait nécessiter des doses vaccinales plus importantes dans les pays en voie de

			développement
Mortalité	Faible	Élevée	Enjeux de la vaccination différents selon les pays
Infection mixte à rotavirus	Moins fréquente	Plus fréquente	Suggère des modes de transmission différents
Sérotypes prédominants	G1 à G4 Souches émergentes	Grande diversité Types non G1-G4 prédominants	Pourrait nécessiter l'introduction d'autres sérotypes dans les pays en voie de développement et selon l'émergence de nouvelles souches
Incidence de l'allaitement maternel	Faible	Élevée	Pourrait nuire à l'efficacité vaccinale
Coadministration du vaccin polio oral	Rare	Fréquente	Pourrait nuire à l'efficacité vaccinale
Inoculum infectieux	Faible	Élevé?	L'efficacité vaccinale dans les pays en voie de développement pourrait être différente de celle des pays industrialisés

[Retour au début](#)

Conclusion

Le poids de la diarrhée à rotavirus est indiscutablement très lourd à travers le monde. La vaccination semble représenter le seul moyen actuellement efficace pour diminuer à la fois la mortalité et la morbidité dues à l'infection. Pour accomplir cette tâche, la vaccination doit encore faire face à de nombreux défis et répondre à de nombreuses exigences. Parmi elles, ces vaccins devront faire preuve d'efficacité et de sécurité dans des contextes très différents. Ils devront aussi avoir un coût accessible aux pays en voie de développement.

[Retour au début](#)

Bibliographie

- [23.1] Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. JAMA 1993; 269 (5): 627-30. Cité ici
- [23.2] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9 (5): 565-72. Cité ici
- [23.3] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006; 12: 304-6. Cité ici
- [23.4] Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21 (3): 221-7. Cité ici
- [23.5] Grimprel E, Perez N, Gault E, Garbarg-Chenon A, Begue P. Acute diarrhea and rotavirus infection in the child: assessment of data from emergency care and and the microbiology laboratory of the Armand-Trousseau (Paris) Hospital between 1988 and 2001. Arch Pediatr 2001; 8 (12): 1318-24. Cité ici
- [23.6] CDC. Managing acute gastroenteritis among children. Oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52 (RR-16): 1-16. Cité ici
- [23.7] Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med 2000; 343 (7):463-7. Cité ici
- [23.8] Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, Warfield KL, Ciarlet M, Estes MK et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? Lancet 2003; 362 (9394): 1445-9. Cité ici
- [23.9] Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynolds-Hedmann E, Gentsch J, Widdowson MA et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. J Infect Dis 2005; 192 (5): 913-9. Cité ici
- [23.10] Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. J Clin Microbiol 2002; 40 (12): 4797-9. Cité ici
- [23.11] Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. Science 1996; 272 (5258): 101-4. Cité ici
- [23.12] Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, Kordasti S, Uhnöo I, Svensson L. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. Science 2000; 287 (5452): 491-5. Cité ici
- [23.13] Awachat PS, Kelkar SD. Unexpected detection of simian SA11-human

reassortant strains of rotavirus G3P[8] genotype from diarrhea epidemic among tribal children of Western India. *J Med Virol* 2005; 77 (1): 128-35. Cité ici

[23.14] Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983; 309 (2): 72-6. Cité ici

[23.15] Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1022-8. Cité ici

[23.16] Jayashree S, Bhan MK, Kumar R, Bhandari N, Sazawal S. Protection against neonatal rotavirus infection by breast milk antibodies and trypsin inhibitors. *J Med Virol* 1988; 26 (3): 333-8. Cité ici

[23.17] Schwartz-Cornil I, Benureau Y, Greenberg H, Hendrickson BA, Cohen J. Heterologous protection induced by the inner capsid proteins of rotavirus requires transcytosis of mucosal immunoglobulins. *J Virol* 2002; 76 (16): 8110-7. Cité ici

[23.18] Chiba S, Yokoyama T, Nakata S, Morita Y, Urasawa T, Taniguchi K et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet* 1986; 2 (8504): 417-21. Cité ici

[23.19] Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (10 Suppl): S103-S105. Cité ici

[23.20] Fruhwirth M, Berger K, Ehlken B, Moll-Schuler I, Brosi S, Mutz I. Economic impact of community- and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (2): 184-8. Cité ici

[23.21] Sermet-Gaudelus I, De La Rocque F, Salomon JL, Lachassine E, Leruez-Ville M, Baujat G et al. Rotavirus nosocomial infection in pediatric units. A multicentric observation study. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52 (1): 4-10. Cité ici

[23.22] Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. Acute gastro-enteritis in children in France: estimates of disease burden through national hospital discharge data. *Arch Pediatr* 2003; 10: 861-8. Cité ici

[23.23] Melliez H, Boelle PY, Baron S, Mouton Y, Yazdanpanah Y. Morbidity and cost of rotavirus infections in France. *Med Mal Infect* 2005; 35 (10): 492-9. Cité ici

[23.24] Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005; 192 (Suppl 1): S146-59. Cité ici

[23.25] Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15 (1): 29-56. Cité ici

[23.26] Rahman M, Matthijssens J, Goegebuer T, De Leener K, Vanderwegen L, Van der Donk I et al. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005; 33 (1): 1-6. Cité ici

[23.27] Reidy N, O'Halloran F, Fanning S, Cryan B, O'Shea H. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004. *J Med Virol* 2005; 77 (4): 571-8. Cité ici

[23.28] Gault E, Garbag-Chenon A. Épidémiologie et variabilité des rotavirus. In: Cohen J, Garbag-Chenon A, Pothier P, eds. *Les gastroentérites virales*. Paris: Elsevier, 2002: 189-208. Cité ici

[23.29] Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, Andre FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet* 1984; 1 (8384): 977-81. Cité ici

[23.30] Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158 (3): 570-87. Cité ici

[23.31] Vesikari T, Kapikian AZ, Delem A, Zissis G. A comparative trial of Rhesus monkey (RRV-1) and bovine (RIT 4237) oral rotavirus vaccines in young children. *J Infect Dis* 1986; 153 (5): 832-9. Cité ici

[23.32] Kramarz P, France EK, De Stefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (4): 410-6. Cité ici

[23.33] Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344 (8): 564-72. Cité ici

[23.34] CDC. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48 (43): 1007. Cité ici

[23.35] Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001; 358 (9289): 1224-9. Cité ici

[23.36] Garbag-Chenon A, Fontaine JL, Lasfargues G, Clark HF, Guyot J, Le Moing G et al. Reactogenicity and immunogenicity of rotavirus WC3 vaccine in 5-12 month old infants. *Res Virol* 1989; 140 (3): 207-17. Cité ici

[23.37] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 23-33. Cité ici

- [23.38] Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 11-22. Cité ici
- [23.39] Vesikari T, Ruuska T, Koivu HP, Green KY, Flores J, Kapikian AZ. Evaluation of the M37 human rotavirus vaccine in 2- to 6-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 (12): 912-7. Cité ici
- [23.40] Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, Das BK, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis* 1993; 168 (2): 282-7. Cité ici
- [23.41] Das M, Dunn SJ, Woode GN, Greenberg HB, Rao CD. Both surface proteins (VP4 and VP7) of an asymptomatic neonatal rotavirus strain (I321) have high levels of sequence identity with the homologous proteins of a serotype 10 bovine rotavirus. *Virology* 1993; 194 (1): 374-9. Cité ici
- [23.42] Perez N, Fourgeux C, Mohamed A, Dubuquoy C, Pillot M, Dehée A et al. Rectal immunization with rotavirus virus-like particles induces systemic and mucosal humoral immune responses and protects mice against rotavirus infection. *J Virol* 2006; 80 (4): 1752-61. Cité ici
- [23.43] Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of Rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *JAMA* 1995; 273 (15): 1191-6.
- [23.44] Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350 (9086): 1205-9.
- [23.45] Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent Rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996; 174 (10 Suppl 1): S65-S72.
- [23.46] Rennels MB, Wasserman SS, Glass RI, Keane VA. Comparison of immunogenicity and efficacy of Rhesus rotavirus reassortant vaccines in breastfed and nonbreastfed children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1995; 96 (6): 1132-6.
- [23.47] Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM et al. A hexavalent human rotavirusbovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005; 192 (Suppl 1): S22-29.
- [23.48] Barnes GL, Lund JS, Adams L, Mora A, Mitchell SV, Caples A et al. Phase I trial of a candidate rotavirus vaccine (RV3) derived from a human neonate. *J Paediatr Child Health* 1997; 33 (4): 300-4.
- [23.49] Barnes GL, Lund JS, Mitchell SV, De Bruyn L, Piggford L, Smith AL et al. Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3. *Vaccine* 2002; 20 (23-24): 2950-6.
- [23.50] Das BK, Gentsch JR, Hoshino Y, Ishida S, Nakagomi O, Bhan MK et al. Characterization of the G serotype and genogroup of New Delhi newborn

rotavirus strain 116E. *Virology* 1993; 197 (1): 99-107.

[23.51] Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (9): 3055-8. Cité ici

[23.52] Ehlken B, Laubereau B, Karmaus W, Petersen G, Rohwedder A, Forster J. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr* 2002; 91 (7): 769-75. Cité ici

[23.53] Fruhwirth M, Brosi S, Ellemunter H, Moll-Schuler I, Rohwedder A, Mutz I. Distribution of rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (5): 1804-6. Cité ici

[23.54] Arista S, Vizzi E, Migliore MC, Di Rosa E, Cascio A. High incidence of G9P181 rotavirus infections in Italian children during the winter season 1999-2000. *Eur J Epidemiol* 2003; 18 (7): 711-4. Cité ici

[23.55] Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect* 2000; 125 (3): 677-83. Cité ici

[23.56] Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174 (10 Suppl 1): S30-S36. Cité ici

[23.57] Iturriza-Gomara M, Green J, Brown DW, Ramsay M, Desselberger U, Gray JJ. Molecular epidemiology of human group A rotavirus infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (12): 4394-401. Cité ici

[23.58] O'Halloran F, Lynch M, Cryan B, O'Shea H, Fanning S. Molecular characterization of rotavirus in Ireland: detection of novel strains circulating in the population. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (9): 3370-4. Cité ici

[23.59] Maunula L, Van Bonsdorff CH. Rotavirus serotypes and electropherotypes in Finland from 1986 to 1990. *Arch Virol* 1995; 140 (5): 877-90. Cité ici

Ouvrages de référence

Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 2004: 1327-45.

Estes M. Rotaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B et al., eds. *Fields virology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1747-85.

Kapikian A, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B et al., eds. *Fields virology*. 4th edition.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1787-833.

Chapitre 24 Vaccin Contre la Grippe

Catherine Weil-Olivier

Claude Hannoun

Points essentiels

La grippe est une zoonose transmissible à l'homme. Certains virus de la grippe (*influenza*) sont hébergés par l'homme qu'ils infectent et rendent malade mais les hôtes préférentiels sont les oiseaux (sauvages ou quelques espèces domestiques) et certains mammifères. Tous les virus grippaux connus ont été isolés, avec ou sans manifestations cliniques chez les oiseaux.

Les épidémies humaines sont annuelles, variables en amplitude, en date de survenue, en sous-type de virus responsable. Les virus A, responsables de maladies humaines, sont en nombre limité pour les hémagglutinines (3/16 sous-types connus) (H) et les neuraminidases (2/9 sous-types connus) (N).

Contrairement à ce que l'on pensait il y a encore une dizaine d'années, la grippe concerne tous les âges, notamment les enfants d'âge scolaire - vecteurs importants du virus - ainsi que les enfants plus jeunes et les nourrissons, payant un tribut de complications et d'hospitalisations aussi élevé voire plus élevé (en termes d'incidence) que les adultes de plus de 65 ans ou porteurs de facteurs de risque.

La maladie humaine épidémique est contagieuse d'homme à homme, essentiellement par voie aérienne, transmise par les sécrétions issues du rhinopharynx dans lequel le virus grippal est présent. Cela explique l'utilité des mesures «barrière» applicables à toute maladie transmissible par cette voie.

La prévention, primaire, est possible par vaccination annuelle contre la grippe. Les trois souches vaccinales (2 de sous-type A, 1 de sous-type B) sont validées chaque année par l'OMS en fonction des souches sauvages ayant circulé dans les mois précédents dans chaque hémisphère. Le vaccin, utilisable dès l'âge de 6 mois, est bien toléré à tout âge. La seule contre-indication est une intolérance avérée aux protéines de l'oeuf (le vaccin est fabriqué sur oeuf embryonné de poule). L'efficacité clinique dépend de la concordance entre les souches vaccinales et les souches circulantes de l'année (plus elles sont proches génétiquement et antigéniquement, plus l'efficacité est grande), de la qualité de réponse immunitaire de l'hôte (l'immunosuppression la diminue), de l'âge du sujet (chez l'enfant, elle est proche de celle de l'adulte à partir de l'âge de 5-6 ans; avant l'âge de 2-3 ans, trop peu d'études ont été faites spécifiquement pour permettre de conclure).

La stratégie vaccinale française est avant tout à objectif individuel (protection des sujets les plus vulnérables: adultes de 65 ans et plus, tout sujet âgé de 6 mois et plus porteur de facteurs de risque définis). La protection des sujets vulnérables ne pouvant pas être vaccinés est assurée par la vaccination de leur entourage (professionnels de santé) dans un objectif collectif altruiste (mais aussi individuel pour le sujet vacciné).

Il existe un «vide thérapeutique» (pas de vaccin, pas de médicaments antiviraux spécifiques) chez les enfants de moins de 6 mois, pourtant à risque de grippe sévère.

Les pandémies sont toujours à virus A, à point de départ aviaire. Une cassure imprévisible d'un fragment génétique du virus le rend nouveau pour le système immunitaire des humains. Cette première rencontre explique l'ampleur du phénomène mondial (des millions de personnes touchées au cours des pandémies antérieures). L'infection aviaire actuelle à virus A(H5N1) est massive et hautement mortelle chez les oiseaux. La maladie est actuellement occasionnelle chez l'homme, liée en priorité à des contacts intenses avec la volaille infectée, sans transmission interhumaine avérée (les récepteurs sur lesquels se fixent le virus A(H5N1), absents des cellules de l'arbre respiratoire supérieur, sont présentes dans le parenchyme pulmonaire, ce qui permet la multiplication locale du virus, plus difficile de ce fait à transmettre). La maladie atteint les enfants comme les adultes, avec des signes respiratoires pulmonaires graves et un processus inflammatoire (tempête de cytokines) diffus. Elle est mortelle dans plus de 50% des cas.

Plusieurs continents et de nombreux États, sous l'égide de l'OMS, ont établi un plan pandémique, évaluant les ressources ainsi que les moyens et mettant en place une organisation structurelle et une chaîne de décisions en cas de pandémie en fonction de chacun des niveaux de risque.

Les vaccins épidémiques utilisés sont inefficaces pour prévenir les pandémies. Il est difficile pour de multiples raisons de «construire» un vaccin pandémique efficace. Parmi les armes thérapeutiques possibles, les médicaments antiviraux ont une place importante.

Situer dans le temps l'apparition de la maladie grippale et lui rattacher certaines épidémies respiratoires parmi d'autres infections possibles a fait l'objet de nombreuses hypothèses. Néanmoins, nombre d'épidémies sont attribuables à la grippe au cours des siècles précédents, dans un contexte symptomatique évocateur, avec un déroulement quasi explosif à disparition rapide. Les premières descriptions convaincantes d'épidémies de fièvre catarrhale aiguë saisonnières, suggérant une origine virale, de diffusion rapide et à caractère fortement contagieux datent du XII^e siècle.

La grippe humaine est maintenant une préoccupation annuelle de santé publique nationale et mondiale. Épidémique, annuelle, elle représente une maladie fréquente à fort potentiel de transmission, à tous les âges de la vie, notamment chez les jeunes enfants chez lesquels la morbidité est importante. La mortalité est forte chez les personnes non vaccinées, âgées ou présentant des facteurs de risque.

Pandémique, à virus A, elle est reconnue d'origine aviaire, faisant des ravages parmi les oiseaux sauvages ou domestiques. Proche de nous, la pandémie humaine de 1918-1919 («grippe espagnole») a été rattachée rétrospectivement sans équivoque au virus A(H1N1).

Les virus de la grippe des épidémies annuelles comme des pandémies

humaines (et des pestes aviaires) ont été identifiés de manière précise à partir des années 1930.

La peste aviaire actuelle, zoonose due au virus grippal A(H5N1), s'accompagne d'une menace pandémique humaine et crée une situation mondiale potentiellement explosive. Cet état persiste depuis plusieurs années. Il a été mis à profit pour renforcer la surveillance mondiale des virus circulants (cartographie fine, études génétiques dans les laboratoires de référence), la surveillance aussi étroite que possible des foyers de peste aviaire, l'application de mesures d'éradication dans le monde animal et la surveillance hebdomadaire des cas humains. Il est remarquable de constater les liens tissés entre les responsables du monde animal et ceux de la santé humaine et de suivre l'intensification des recherches mises en place pour lutter contre ce fléau potentiel [24.1].

I Virus

Les premiers virus grippaux ont été isolés chez le porc en 1931 par Shope et chez l'homme en 1933 par Smith, Andrewes et Laidlaw. Ils se répartissent en trois types: *Influenzavirus* A, B et C, et appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Ils sont à ARN négatif, simple brin, avec un génome segmenté (8 segments distincts, physiquement indépendants pour les types A et B, 7 pour les virus de type C) [24.2] (fig. 24.1).

Les virus de type B et C infectent presque exclusivement l'homme. Les virus A infectent d'autres espèces animales: oiseaux, chevaux, porcs et mammifères marins. Un petit nombre de virus A ont été régulièrement isolés chez l'homme: A(H1N1), A(H1N2), A(H2N2), A(H3N2) et, plus récemment, chez un petit nombre de sujets, A(H5N1), A(H7N7) et A(H9N2). Les oiseaux, seuls capables d'héberger tous les sous-types, sont le réservoir principal de la diversité des virus grippaux de type A. Ces virus aviaires sont susceptibles, un jour donné, dans des circonstances expliquées plus loin, de «s'humaniser» et de devenir infectants pour l'homme.

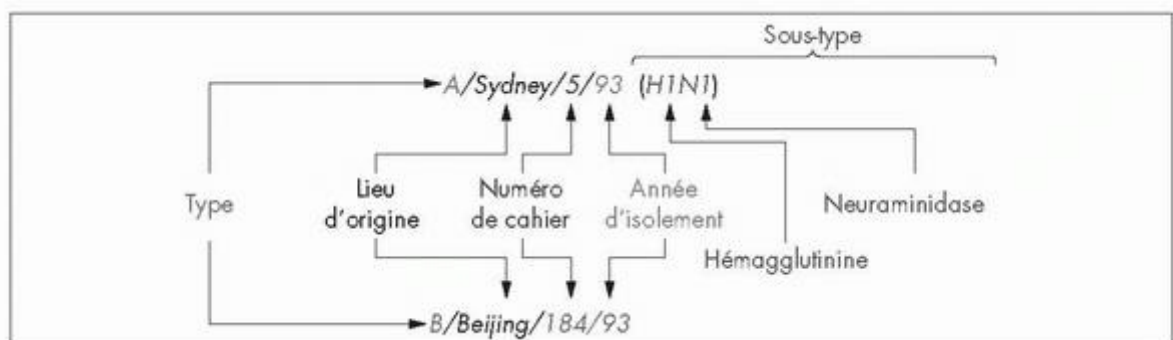


Figure 24.1 Nomenclature des virus grippaux

Les différents types de virus A, B et C sont subdivisés en fonction des déterminants antigéniques de la nucléoprotéine (NP) et de la protéine de matrice (M). De plus, les virus A sont séparés en sous-types caractérisés par les propriétés antigéniques des glycoprotéines virales de surface, l'hémagglutinine

(H) et la neuraminidase (N), définissant des sérotypes H et N inclus dans un système unitaire. Il existe 16 types moléculaires de H et 9 types de N, ce qui rend compte d'un très grand nombre de combinaisons possibles.

La désignation officielle des souches existe depuis octobre 1971. La formule décrit l'identité de la souche et la nature de ses antigènes de surface (H et N) et mentionne l'espèce animale d'origine (oiseau, cheval, porc) si ce n'est pas une souche humaine (fig. 24.1).

A Structure des virus grippaux

Les virus grippaux sont enveloppés d'une membrane lipidique, ce qui les rend sensibles aux détergents et aux solvants des lipides. Les formes sphériques mesurent de 80 à 100 nm de diamètre. La surface des virus A et B est hérissée de spicules de deux sortes: H et N, protéines de surface et antigènes externes des virus grippaux (fig. 24.2). La plus représentée est l'hémagglutinine (notée H), formant un spicule par liaison de trois molécules identiques. La neuraminidase (notée N) est l'autre protéine de surface, organisée en homotétramère ayant une allure de champignon. Le virus de type C n'a qu'une seule sorte de spicule, regroupant les fonctions assurées par les H et les N des autres virus grippaux.

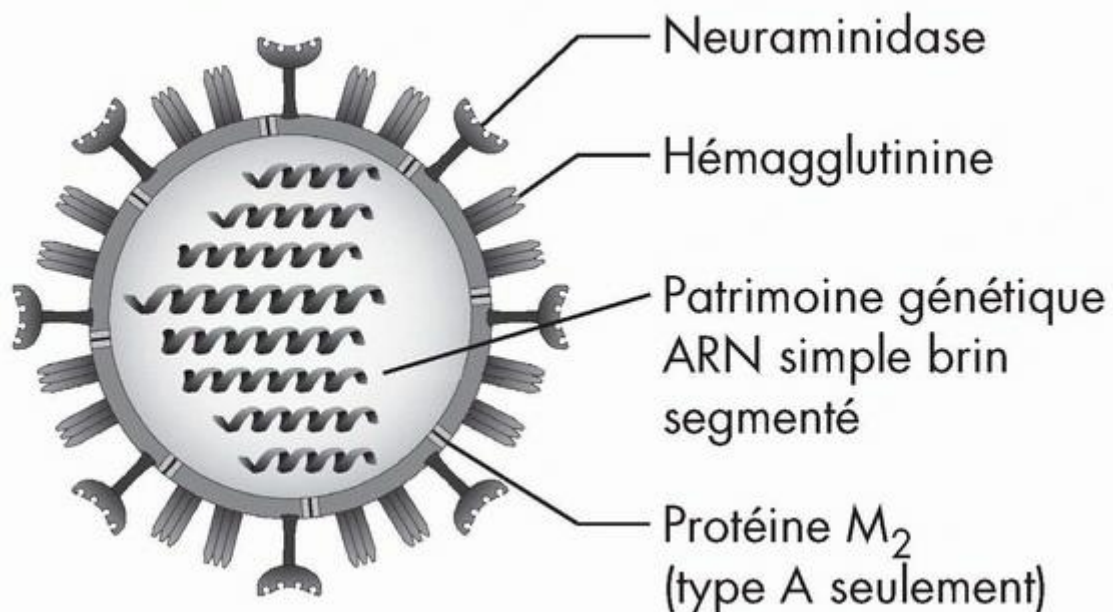


Figure 24.2 Structure des virus grippaux

L'enveloppe virale est constituée des spicules H et N, d'une bicouche lipidique et de la protéine de matrice M1 qui sous-tend l'ensemble. Enchâssée dans la bicouche lipidique empruntée à la cellule lors de la sortie des virions néosynthétisés, la protéine M2, spécifique des virus de type A, joue le rôle d'un canal ionique. Cette protéine est importante pour le bon déroulement du phénomène de fusion qui est nécessaire à l'entrée complète des virus dans les cellules cibles. Une protéine appelée NB, propre au virus de type B, semble devoir également s'insérer dans la bicouche lipidique mais ni sa fonction, ni sa

localisation précise ne sont bien déterminées.

À l'intérieur de la particule virale, huit ou sept nucléocapsides de symétrie hélicoïdale résultent chacune de l'association d'une molécule d'ARN et de nombreuses molécules de nucléoprotéine NP. Cette protéine fait partie des antigènes internes. C'est elle qui détermine le type viral A, B ou C dans les réactions sérologiques comme la fixation du complément. Trois polymérases, appelées PA (protéine acide), PB1 (protéine basique 1) et PB2 (protéine basique 2), forment un complexe et sont associées aux nucléocapsides. Comme il n'y a pas d'ARN polymérase ARN-dépendante dans les cellules eucaryotes, les virus grippaux doivent en être constitutivement équipés pour que les premières synthèses d'ARN puissent avoir lieu.

B Cycle viral

Il a toujours lieu à l'intérieur d'une cellule, après attachement du virus et pénétration à travers la membrane (*fig. 24.3*). L'attachement du virus se fait à la surface de la membrane plasmique. Les récepteurs pour les virus grippaux sont des sialoglycolipides («gangliosides») ou des sialoglycoprotéines dont l'acide sialique terminal est reconnu. L'hémagglutinine est responsable de l'attachement du virus et de sa pénétration dans la cellule. Elle dispose d'un site récepteur viral situé dans sa partie globulaire distale. Autour de ce site, stable, se situent trois sites antigéniques très variables. Après l'attachement, la particule virale est endocytée. À mesure de la fusion de lysosomes avec la vésicule d'endocytose, le pH de son contenu s'abaisse. Les protéines virales externes, dont H, sont résistantes à la plupart des protéases, enzymes de dégradation. Lorsque le pH est suffisamment acide (généralement autour de 5, ou 5,1), H subit un changement de conformation qui extériorise la partie hydrophobe de sa sousunité H2, rendant possible la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale. Pour les virus de type A, la protéine M2 permet de déstabiliser l'enveloppe virale, notamment la protéine M1. L'entrée du virus est achevée lorsque les nucléocapsides sont relâchées dans le cytoplasme cellulaire. L'inhibition de l'entrée du virus dans une cellule est possible grâce aux anticorps ou à des substances chimiques.

C Variations des virus grippaux

Les amples variations génétiques sont caractéristiques des *Orthomyxoviridae*. Elles portent, entre autres, sur les protéines de surface (H et N), qui jouent un rôle essentiel dans les phénomènes immunitaires ou sur les gènes des protéines impliquées dans les processus de réplication, importantes pour le pouvoir pathogène des virus [24.3 , 24.4].

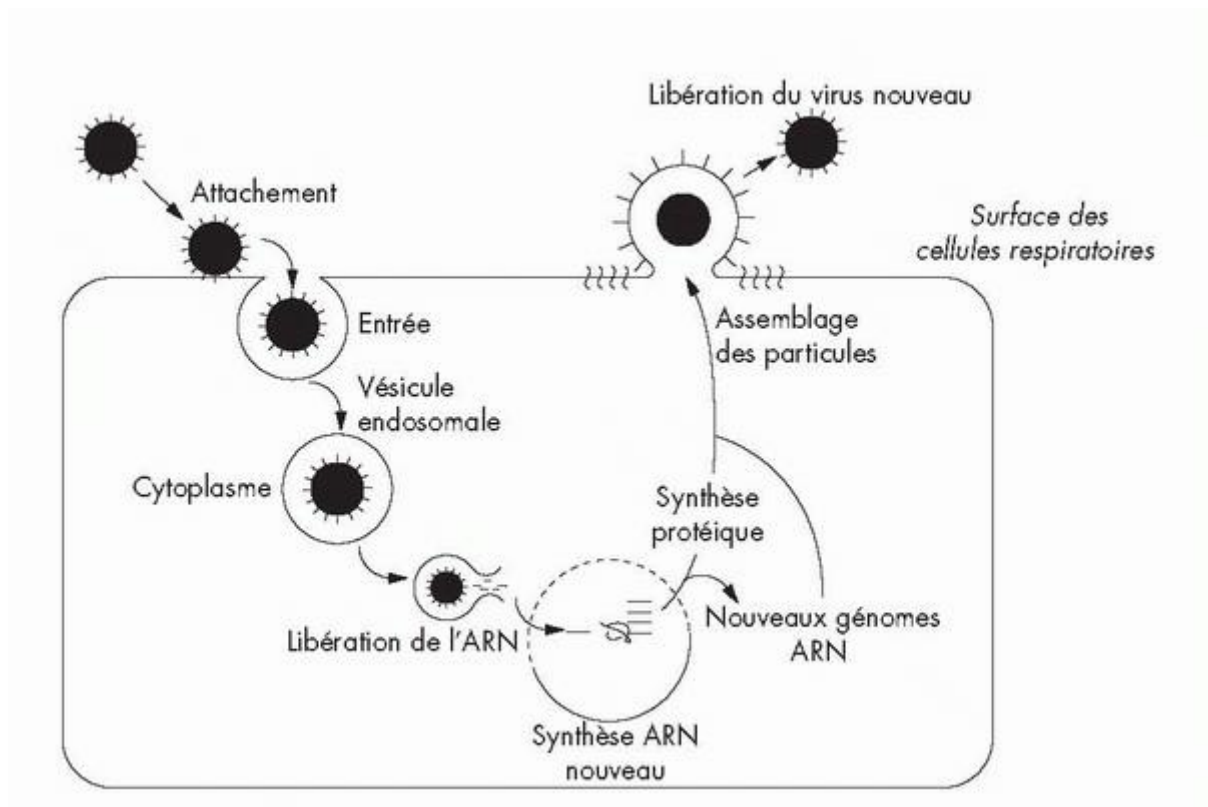


Figure 24.3 Réplication du virus grippal

Trois mécanismes sont connus:

- les mutations ponctuelles aboutissent à un glissement antigénique quand elles affectent un site antigénique et s'accumulent dans le temps;
- les réassortiments génétiques ont lieu lors de la co-infection d'une cellule par deux virus différents et sont rendus possibles par le caractère fragmenté du génome viral;
- la recombinaison par échange de fragments d'ARN entre deux segments, toujours possible, est un mécanisme nettement moins important que les deux autres.

Les modifications des caractères antigéniques sont particulièrement marquées pour le virus A.

Deux niveaux de variations sont bien définis. Ce sont les cassures et les glissements antigéniques.

1 Cassure

La cassure (*shift*) est un changement radical de la structure protéique des antigènes de surface (surtout H), survenant de manière brutale et complète. Elle concerne les virus de sous-type A. Les protéines internes du virus peuvent demeurer inchangées. Elle met en jeu deux facteurs: le caractère fragmenté du génome du virus grippal et la possibilité d'une co-infection chez l'homme ou chez un hôte intermédiaire (par exemple, le porc) par deux souches virales distinctes, l'une humaine et l'autre aviaire. Les 8 brins d'ARN du génome viral peuvent être échangés individuellement, aboutissant par réassortiment à un

virus hybride, dont le génome est pour partie constitué de brins d'ARN d'origine humaine et pour partie de brins d'origine aviaire. Pour pouvoir déclencher une pandémie, ce virus hybride (ou réassortant) doit réunir l'acquisition d'une H et/ou d'une N d'origine aviaire et leur non-reconnaissance par les anticorps préexistant à ce changement dans les populations. Le nouveau virus, totalement différent du précédent en ce qui concerne les antigènes d'enveloppe alors que l'antigène interne NP est conservé, est toujours un virus A.

2 Glissements

Les glissements (*drifts*) sont des variations antigéniques mineures portant essentiellement sur l'H, et à un moindre degré sur la N. Plus discrètes, continues, elles n'amènent pas de bouleversement de l'antigène et permettent de conserver une immunité partielle, au moins à court terme. On estime que la séquence des gènes codant pour A(H3) varie d'environ 0,6% par an. Ce phénomène explique la survenue régulière d'épidémies par des virus non reconnaissables par le système immunitaire et le fait que le vaccin grippal, n'assurant pas contre les virus humains une protection universelle et constante dans le temps, doit être adapté chaque année aux mutations des souches virales circulantes. Dans ce cas, les souches nouvelles sont dites dominantes par rapport aux précédentes (elles protègent mieux contre les anciennes, que les anciennes contre les nouvelles). La dominance est la condition de la sélection d'un nouveau variant. Ce glissement est en quelque sorte une adaptation du virus à une population déjà immunisée (après infection ou vaccination), celle-ci ne lui permettant plus de se multiplier. Ces phénomènes sont utilisés pour la mise au point des vaccins interpandémiques.

3 Résurgence

La résurgence se juxtapose aux deux phénomènes précédents. C'est une réapparition cyclique de virus disparus de l'espèce humaine. Par exemple, le virus de l'épidémie de 1957 (grippe asiatique) était identique à celui de 1899; celui de l'épidémie de 1968 (grippe de Hongkong) était identique à l'une des souches qui a traversé le monde au début du XX^e siècle. Ces données laissent penser que le virus responsable de la grippe espagnole de 1918 pourrait réapparaître dans les années à venir.

II Épidémiologie de la grippe humaine interpandémique

La grippe est perçue comme une maladie sévère pour les personnes âgées et/ou ayant des facteurs de risque. Le risque de mortalité augmente avec l'âge. Les formes graves sont le plus souvent observées chez les personnes âgées de plus de 65 ans et/ou ayant des facteurs de risque. Cette notion provient de l'observation des épidémies annuelles pendant les périodes interpandémiques. Elle a servi de base à l'élaboration des recommandations d'usage du vaccin. Encore faut-il tempérer cette attitude par plusieurs considérations [24.3 , 24.4].

Un nombre limité de virus grippaux est pathogène pour l'homme. Les récepteurs des virus *influenza* étant des sialoglycoprotéines ou glycolipides, seuls les acides sialiques de la membrane cellulaire humaine reconnus par ces récepteurs permettront leur pénétration. La plupart des virus ne reconnaissent

pas les acides sialiques à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire humain et ne peuvent par conséquent s'y attacher et les pénétrer. Les sous-types capables d'infecter l'homme sont en nombre réduit: 3 sous-types d'hémagglutinines (H1 à H3), plus rarement H5, H7, H9, et 2 sous-types de neuraminidases (N1 et N2).

L'importance liée aux trois types de grippe est très inégale. Le virus A (surtout le sous-type H3N2) provoque des maladies épidémiques graves, souvent mortelles chez les personnes âgées ou déficientes. Le virus B, en général plus bénin, a une tendance moins marquée à provoquer des épidémies de grande envergure. Le virus C semble n'être responsable que de cas sporadiques.

A Mode de propagation, contagiosité

La diffusion rapide et efficace de la grippe est caractéristique. Le virus est très contagieux. L'incubation de la maladie est courte, de l'ordre de 24 heures. Le sujet est contagieux 24 heures avant et jusqu'à 6 jours après le début des signes cliniques. L'infection se propage de cellule en cellule selon des cycles courts de réplication virale de 6 à 8 heures avant le début brutal des symptômes cliniques. Le virus déposé sur les muqueuses respiratoires se transmet par l'intermédiaire de la projection de sécrétions respiratoires sous forme d'aérosol, favorisée par la toux et les éternuements. Une forte concentration de particules émises, une faible distance entre les personnes favorisent la contagiosité. Les particules émises se dessèchent dans l'air sans que les virus qu'elles contiennent soient pour autant inactivés. Elles se transforment en «noyaux» secs et restent en suspension dans l'air - sec - quelques heures et un peu plus en température basse. Ces particules de taille variable se déposent sur l'épithélium respiratoire. La dose infectante a été évaluée chez l'homme à l'équivalent d'une unité infectieuse pour culture cellulaire.

B Rôle des enfants

Le rôle des enfants [24.5 , 24.6 , 24.7 , 24.8] dans la transmission et la morbidité rattachée à l'infection est maintenant bien établi, au cours des premières années de la vie, quelle que soit l'épidémie.

La grippe de l'enfant est loin d'être aussi banale qu'elle pouvait le paraître. Dans la majorité des cas, ces infections ne présentent pas de caractère particulier de gravité et la mortalité est rare mais, en raison de leur grand nombre, elles pèsent néanmoins sur le niveau des hospitalisations. Cela est lié à la sensibilité particulière des enfants à l'infection, avec la richesse de leurs sécrétions en particules virales (les titres retrouvés dans les sécrétions sont plus élevés que chez l'adulte) et l'hébergement nasopharyngé est prolongé (pouvant aller jusqu'à 10 jours).

La plus grande sensibilité des enfants est sans doute en rapport avec leur relative immaturité immunologique. Les défenses humorales, et peut-être plus encore cellulaires, ne mûrissent que lentement et le virus peut tirer avantage d'un retard de réaction pour se multiplier plus rapidement et plus facilement. Cela doit être pris en compte dans l'évaluation de l'intérêt de la vaccination. Le problème se pose aussi pour les personnes âgées, pour une raison toute

différente d'immunosénescence.

Le plus souvent, dès l'introduction du virus dans une communauté, la circulation du virus est intense parmi les enfants d'âge scolaire ou préscolaire, ce qui contribue largement à la diffusion et à l'extension de l'épisode épidémique. L'expérience japonaise est intéressante à cet égard. À la suite de travaux anciens qui suggéraient déjà le rôle disséminateur des enfants, une vaccination systématique des enfants d'âge scolaire avait été instaurée, au cours des années 1962 à 1987, pour réduire la circulation du virus. Cette politique présentant à la longue certains inconvénients (réactions secondaires dues à un vaccin peu purifié, efficacité directe difficile à apprécier, enfin démobilisation des parents), elle fut abandonnée en 1994 et considérée globalement comme un échec. Quelques années plus tard, Reichert *et al.* [24.9] ont analysé les statistiques de mortalité excédentaire chez les sujets âgés à la fois dans les catégories «toutes causes» et «pneumoniegrippe» pour la période 1950-1990. Une diminution significative de ces deux indices a été trouvée entre 1963 et 1990 alors qu'ils ont recommencé à augmenter dès la fin du programme. Des observations plus récentes (2001) montrent que ces indices sont à l'heure actuelle 3 à 4 fois supérieurs au Japon par rapport aux États-Unis et à l'Europe, pays dans lesquels les taux de vaccination sont bien supérieurs à ceux du Japon. Ces résultats, bien que n'apportant qu'une forte présomption, suggèrent que la vaccination des enfants d'âge scolaire pourrait avoir un effet indirect sur la circulation du virus dans la communauté et sur le risque qu'elle représente pour les sujets plus âgés.

C Répartition par âge de la mortalité

La répartition par âge de la mortalité, telle qu'elle est classiquement décrite (chez les personnes âgées), n'est pas toujours observée, notamment lors de l'apparition de nouveaux types ou sous-types de virus A. La grippe espagnole de 1918-1919 (H1N1) a touché de préférence les sujets jeunes, chez lesquels la mortalité fut la plus importante. Une grande proportion des cas attribués à la grippe au cours de la pandémie de 1957-1958 (H2N2) et la moitié des décès au cours de celle de 1968 (H3N2) étaient observés chez des sujets de moins de 65 ans. Lors de la réapparition du type H1N1 en 1977, seuls étaient atteints les sujets de moins de 21 ans, ce qui correspond à la période d'éclipse de ce virus, autrefois prévalent mais disparu en 1957. Les plus âgés étaient moins ou pas du tout sensibles en raison d'une immunité résiduelle provenant du contact ancien avec un virus de même type. En fait, ce n'est qu'au cours de la première décennie suivant chaque épidémie que la proportion des cas graves chez les sujets plus âgés augmente progressivement [24.3 , 24.4].

D Épidémies humaines

Les principaux caractères épidémiologiques de ce virus sont un haut pouvoir de diffusion, des taux de morbidité élevés, une mortalité non négligeable, notamment dans les groupes d'âge les plus avancés, posant ainsi un réel problème de santé publique et l'apparition, après la maladie, d'une immunité solide (contre le même sous-type viral) [24.3 , 24.4].

Chaque épidémie annuelle, très variable dans son intensité et sa date de

survenue d'une année sur l'autre (fig. 24.4 à 24.7), se développe sur un bruit de fond discret et la première vague est souvent modeste. Dans une région donnée, l'épidémie se déclare brutalement, atteint un pic en 3 à 4 semaines et s'éteint habituellement en 6 à 8 semaines. Elle diffuse à d'autres régions avec un écart de 1 à 2 mois d'une région à l'autre.

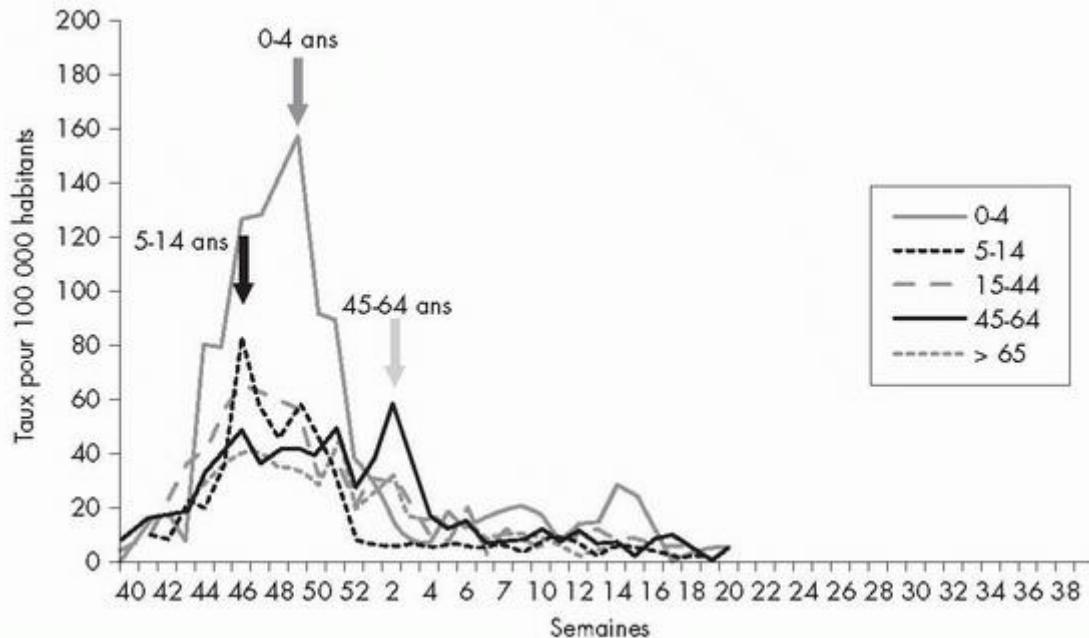


Figure 24.4 Syndromes grippaux par tranche d'âge

La saisonnalité est très marquée. Dans l'hémisphère Nord, la survenue de la grippe à virus A est associée dans les régions tempérées à l'hiver et aux temps froids et humides. Deux vagues sont souvent observées. L'une, à virus A, comporte un pic épidémique aigu. L'autre, plus étalée, est due au virus B et peut durer jusqu'au printemps. En réalité, d'une année à l'autre, les chronologies de ces vagues, leurs périodes de survenue, leur intensité (fig. 24.4 et 24.5) varient, empêchant toute systématisation. Dans le reste du monde, le profil épidémiologique est différent. Sous les Tropiques, réservoir permanent du virus, il n'est pas observé de réelles épidémies, la maladie étant plutôt endémique. Dans l'hémisphère Sud, les saisons étant inversées, la grippe survient pendant les mois de juin, juillet, août. Les mécanismes et/ou les raisons expliquant la mondialisation d'un même virus et son passage d'un hémisphère à l'autre reposent sur des facteurs d'environnement (les variations de température et d'humidité jouent un rôle vraisemblable) et une circulation alternée et continue de celui-ci. S'y associent une évolution continue des caractères génétiques et des facteurs antigéniques viraux.

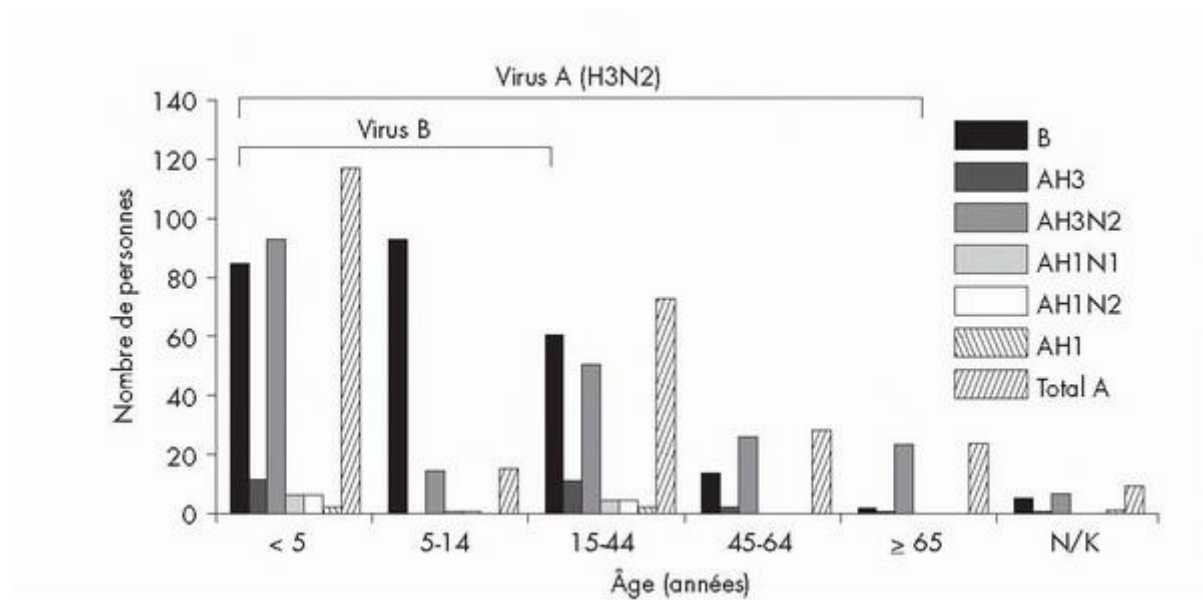


Figure 24.5 Variabilité du virus selon l'âge (et l'année)

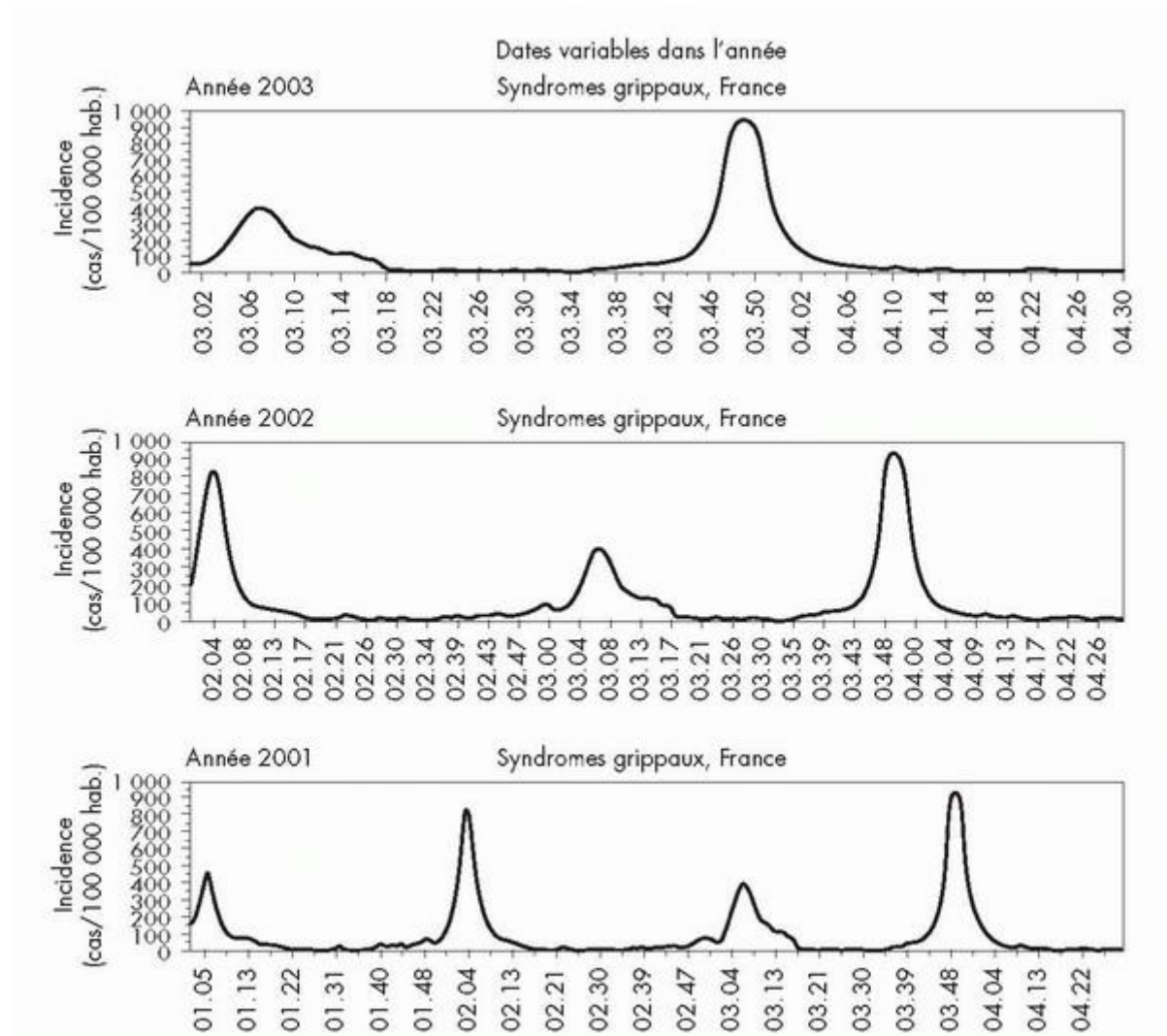


Figure 24.6 Syndromes grippaux (Réseau Inerm, France)

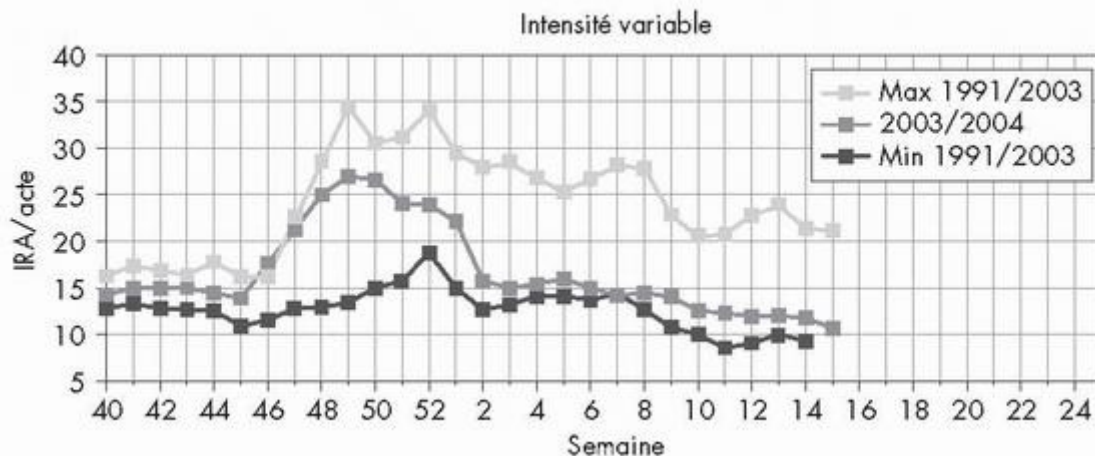


Figure 24.7 Infections respiratoires aiguës (IRA) en médecine générale en France: saison 2003-2004 comparée aux minima et maxima observées à la même semaine depuis 1991

La *dissémination virale* est favorisée par les déplacements de l'homme. L'accélération des transports (aériens ou maritimes), les voyages, les migrations saisonnières liées aux vacances favorisent ce processus. Les épidémies et les pandémies suivent les voies de communication humaine. De même, les activités sociales durables en collectivité (promiscuité induite par des espaces semiclos : crèches, écoles, lieux de rassemblement), le milieu confiné, les familles avec fratrie comportant plus de 3 enfants rendent la transmission très efficace.

E Surveillance des gripes humaines

Elle est mondiale grâce à 110 centres de référence répartis dans 83 pays, s'articulant autour de 4 centres mondiaux (Atlanta, Londres, Tokyo et Melbourne). L'identification moléculaire des souches circulantes de virus grippal permet la détermination adéquate de la composition annuelle des vaccins. Un autre objectif est de dépister un nouveau virus à potentiel pandémique pour prévenir son émergence éventuelle et en limiter l'impact. Au niveau de l'Europe, le réseau *European Influenza Surveillance Scheme* (EISS) est un système d'alerte regroupant des informations cliniques et virologiques [24.10 , 24.11 , 24.12].

À l'échelle française, deux réseaux coexistent depuis 1984. Les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG: www.grog.org) assurent une surveillance clinique et virologique grâce à 500 médecins dont des pédiatres. Le réseau «Sentinelles» (www.u444.jussieu.fr) s'organise autour de la surveillance clinique de quelques pathologies dont les syndromes grippaux, assurée par 1 200 médecins généralistes. L'indicateur d'activité sanitaire («données cliniques») a un recueil hebdomadaire. Le tableau clinique retenu (syndrome grippal, infection respiratoire aiguë) est compatible avec la grippe. La détection virologique précise de virus circulants est assurée dès le début de l'épidémie par quelques laboratoires hospitaliers et deux centres de référence (France Nord: Institut Pasteur, Paris; France Sud: Hospices civils de Lyon). La période de

surveillance intensive se situe d'octobre à avril. L'ensemble des informations permet d'année en année d'estimer l'impact sanitaire et économique, d'anticiper les besoins du système de soins et de développer des modèles prévisionnels. Enfin, dans le cadre des GROG, une information régionalisée est un outil majeur d'aide à la décision en pratique médicale (avec bulletin épidémiologique publié chaque semaine sur le site www.GROG.fr) car les tableaux cliniques manquent de spécificité.

La communication d'informations annuelles aux médias est faite en France par le GEIG (Groupe d'étude et d'information sur la grippe: www.grippe-geig.com). Elle porte à la connaissance du public l'impact de la grippe lors de l'année précédente, la circulation des virus et la composition du vaccin grippal actualisé en voie d'être commercialisé, mais aussi les dernières actualités scientifiques. En Europe l'ESWI (*European Scientific Working group on Influenza*: www.eswi.org) collige les données nouvelles sur la grippe, informe décideurs et personnels de santé publique et suscite des réunions scientifiques.

III Manifestations cliniques de la grippe humaine saisonnière (grippe interpandémique)

A Chez l'adulte

Chez l'adulte [24.4], la grippe se caractérise par l'intensité et la diversité, sans spécificité, des signes généraux (fièvre aiguë élevée, frissons, asthénie intense) et fonctionnels (toux sèche présente dans 65 à 85% des cas, rhinite, obstruction nasale, céphalées, myalgies diffuses). Le début est brutal après une incubation brève de 1 à 3 jours. La fièvre cède en 3 à 8 jours. Le «V grippal» est inconstant. Les symptômes respiratoires, liés au tropisme respiratoire prédominant du virus, font partie intégrante du tableau clinique. Plus rares sont les douleurs rétrosternales, les signes oculaires (larmoiements, photophobie), les signes digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). Le diagnostic de grippe est clinique. L'examen clinique est en règle dans les limites de la normale (dans 10% des cas, des signes de bronchite accompagnent les signes respiratoires hauts). La guérison est spontanée. Une période de convalescence de 1 à 3 semaines est marquée par une asthénie intense, parfois durable.

Les complications respiratoires dominent. Elles surviennent le plus souvent chez des sujets sains. Elles contribuent à une morbi-mortalité élevée, en particulier chez les sujets âgés et en présence de comorbidité cardiaque ou respiratoire (bronchite chronique, BPCO). Elles engendrent des hospitalisations. L'atteinte des voies aériennes supérieures est presque constante, pouvant se compliquer d'otites et sinusites. Les bronchites font partie intégrante du tableau, avec une fréquence pouvant aller en ambulatoire de 10 à 30% des cas. La pneumonie est virale primaire, survenant tôt vers le 2^e-3^e jour, souvent sévère, ou bactérienne secondaire, apparaissant à partir du 5^e jour. Celle-ci est fréquente (2 à 3% des cas en ambulatoire, 13 à 27% des cas en institution). Les agents infectieux responsables sont *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. Les bacilles Gram négatif, les anaérobies sont rarement en cause. Les bactéries dites atypiques ne semblent pas jouer un rôle. Ces complications respiratoires engendrent des prescriptions d'antibiotiques: 30 à 45% des patients grippés en reçoivent, même en l'absence de complications.

Aucun bénéfice n'est démontré pour les patients traités empiriquement par antibiotiques.

De multiples complications extrarespiratoires concernant tous les organes sont décrites, parmi lesquelles myosites, myocardites, péricardites, complications neurologiques (encéphalites, méningites, polyradiculonévrites).

Exceptionnellement, la grippe épidémique prend une allure maligne à composante respiratoire (insuffisance respiratoire aiguë) prédominante. Une pathologie sous-jacente alors fréquente (grand âge, atteintes respiratoire ou cardiaque chroniques, immunodépression) explique le risque élevé de décès (près de 50%) par nécrose diffuse de l'arbre respiratoire et lésions alvéolaires extensives. La grippe est la première cause de mortalité par infection: 90% des décès s'observent chez les sujets de plus de 70 ans non vaccinés, la plupart avec comorbidité. Les personnes âgées, notamment institutionnalisées, sont les plus fragiles.

Chez les sujets immunodéprimés, l'expression clinique de la grippe communautaire ou nosocomiale peut être banale ou sévère. L'excrétion virale est prolongée et le risque de résistance virale aux traitements spécifiques est élevé.

B Chez l'enfant

Les enfants [24.5 , 24.8 , 24.13 , 24.14 , 24.15], à tout âge, sont à risque annuel d'être infectés ou de développer la grippe du fait de leur statut immunologique naïf pour tout nouveau variant (ce qui arrive pratiquement chaque année). Vecteurs importants du virus, ils jouent un rôle essentiel dans la dissémination aux membres de leur famille et à la collectivité, avec un pic épidémique précédant de 15 jours celui de la population générale. Le taux d'attaque atteint 30 à 50% en période épidémique, le plus souvent supérieur à celui des jeunes adultes. Le taux d'hospitalisations pour grippe confirmée est évalué chez l'enfant de moins de 5 ans à 100-500/100 000 en l'absence de facteurs de risque, atteignant en leur présence 1 000/100 000 chez les plus jeunes (et alors équivalent à celui des adultes dits à risque et des personnes de plus de 65 ans). Il est d'autant plus élevé que l'enfant est jeune, en particulier dans la 1^{re} année de vie, indépendamment de tout facteur de risque.

L'expression clinique est typique (analogue à celle de l'adulte) à partir de l'âge de 5 ans. Plus l'enfant est jeune, plus le diagnostic est délicat, soulevant le risque d'infection bactérienne devant des symptômes peu spécifiques. Chez le jeune enfant, il est nécessaire d'écarter l'évolution d'un processus bactérien avant de retenir l'hypothèse virale. Avant l'âge de 3-5 ans, sont fréquents une fièvre élevée, la somnolence (dans 50% des cas avant 4 ans versus 10% entre 5 et 14 ans), les symptômes gastrointestinaux (40% des cas: douleurs abdominales, diarrhée, vomissements). Avant l'âge de 1 an, près de la moitié des gripes sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Néanmoins dans cette tranche d'âge, quand la grippe s'exprime, elle prend une allure septique sévère.

Deux éléments compliquent le diagnostic. Les critères purement cliniques ne permettent pas de faire une différence claire entre les «vraies» gripes et les autres affections respiratoires aiguës. Le chevauchement avec d'autres viroses

hivernales [24.16 , 24.17] respiratoires (virus respiratoire syncytial) ou digestives (rotavirus), dont l'allure clinique est proche, est presque constant chaque hiver. Cela a conduit à mésestimer pendant des années l'impact des épidémies de grippe chez le jeune enfant. Malgré ces deux difficultés, le diagnostic en ambulatoire reste clinique devant une symptomatologie compatible dans le contexte épidémique. Les examens biologiques sont d'une aide modeste. Seules les formes graves justifient une confirmation virologique au laboratoire. Les tests de diagnostic rapide au lit du patient [24.18 , 24.19 , 24.20 , 24.21] ne sont pas pour l'instant facilement accessibles en ville et ont une sensibilité individuelle insuffisante (malgré une bonne spécificité vis-à-vis des virus A et B). Ils seraient néanmoins d'un appoint très intéressant chez les jeunes enfants, en période épidémique. Des tests de diagnostic rapide au laboratoire sont accessibles.

Les complications [24.22 , 24.23 , 24.24 , 24.25] surviennent le plus souvent chez des enfants sans facteurs de risque (tout en étant plus sévères quand ceux-ci sont présents) et concernent toutes les formes de grippe et tous les âges. Elles engendrent une morbidité notable chez les enfants jeunes. Elles sont avant tout respiratoires (fig. 24.8). Lors d'un premier épisode de grippe, une otite moyenne aiguë virale et/ou liée à une surinfection, le plus souvent à *S. pneumoniae*, survient chez 30% des enfants âgés de moins de 3 ans. L'atteinte pulmonaire virale clinique et radiologique concerne en ambulatoire 5 à 10% des grands enfants/adolescents, 10% des enfants de moins de 2 ans et en hospitalisation près de 50% des petits enfants. Une surinfection bactérienne est possible. Les autres complications, plus rares, sont liées à une virémie transitoire. La fièvre s'accompagne de convulsions chez près de 20% des enfants de plus de 6 mois et de moins de 5 ans hospitalisés pour grippe. La myosite (à virus B) guérit en quelques jours sans séquelles. De rares complications neurologiques sont décrites. Tous les organes peuvent être concernés.

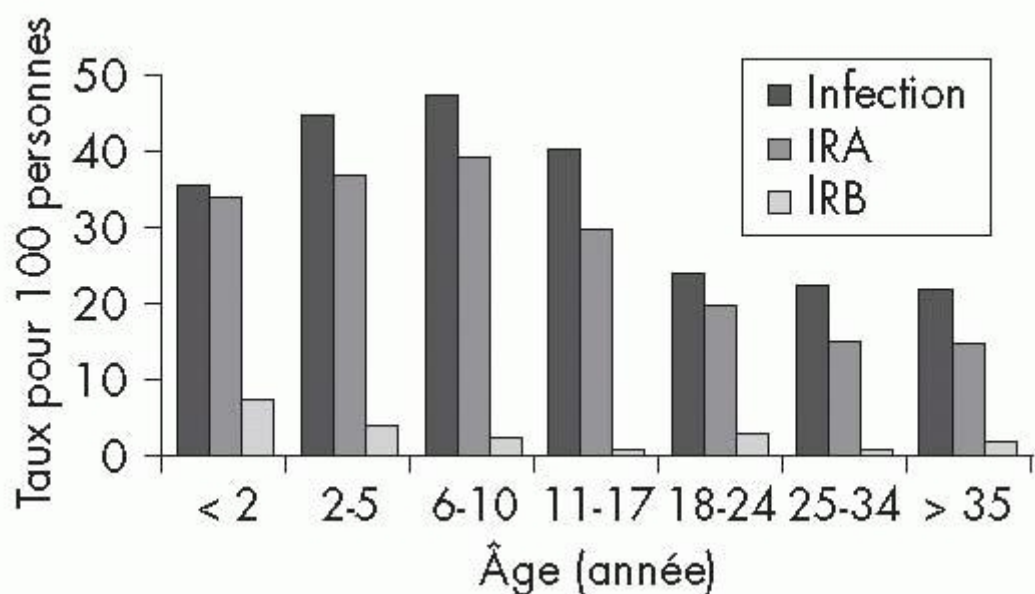


Figure 24.8 Taux d'infection grippale, IRA (infection respiratoire aiguë) et IRB

(infection respiratoire basse) chez l'enfant (Houston Family Study, d'après Glezen WP)

Ces complications engendrent des consultations supplémentaires et des hospitalisations dont les taux d'incidence ont été évalués ces dernières années [24.26 , 24.27 , 24.28 , 24.29 , 24.30 , 24.31 , 24.32]. Ces taux sont élevés chez les enfants porteurs de facteurs de risque (analogues à ceux des personnes âgées de 65 ans et plus). Les enfants sans facteurs de risque ont aussi chaque année un fardeau très lourd et en particulier les jeunes nourrissons, dans la première année de vie (surtout dans le premier semestre).

La mortalité est faible [24.33 , 24.34 , 24.35] (3,8/100 000) chez l'enfant sans facteur de risque. Elle s'accroît en leur présence, indépendamment de l'âge. De plus, la maladie sous-jacente est aggravée. Il en est ainsi pour l'asthme (30 à 75% d'exacerbation), la mucoviscidose (4 à 13% de poussées), toute pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique, ou l'immunodépression (pneumonie dans un tiers des cas; mortalité accrue).

Chez la femme enceinte [24.4], le risque existe pour la mère (au cours du 3^e trimestre, autant par atteinte respiratoire virale que par difficultés mécaniques ventilatoires) et pour le fœtus (malformations congénitales du système nerveux central, risque d'avortement spontané précoce ou prématurité).

IV Vaccin antigrippal interpandémique

Le premier vaccin antigrippal [24.1] fut mis au point et essayé aux États-Unis peu de temps après la découverte des méthodes de culture du virus sur œuf de poule embryonné en 1940. Les premiers essais cliniques furent effectués pendant la Seconde Guerre mondiale et aboutirent à un vaccin commercialisé dès 1945. En France, les premiers vaccins antigrippaux apparurent en 1953, mais restèrent réservés à des utilisations limitées. La vaccination n'est devenue courante qu'en 1973. Depuis cette date, les vaccins n'ont cessé de se perfectionner, grâce aux progrès des technologies de purification et aussi au choix des souches vaccinales en fonction de la situation épidémiologique, telle qu'elle est signalée par les réseaux de surveillance. Au cours des dernières années, les souches vaccinales ont le plus souvent correspondu de façon satisfaisante aux virus épidémiques, confirmant la validité du choix des variants.

Tout vaccin contre la grippe destiné à l'homme suscite la production d'anticorps protecteurs à des taux suffisants, dirigés contre l'hémagglutinine, antigène majeur dont les anticorps correspondants sont neutralisants.

Le vaccin couramment utilisé est préparé à partir de virus cultivé sur embryon de poulet, puis inactivé, purifié et concentré. Il est sans pouvoir infectieux, trivalent, et contient des souches adaptées au contexte épidémiologique le plus récent. Le choix des variants, A(H1N1), A(H3N2) et B, retenus pour la composition du vaccin de l'hémisphère Nord, est effectué par les experts de l'OMS, chaque année au mois de février pour le vaccin de l'automne suivant, d'après les résultats obtenus par les réseaux de surveillance. Ce délai est inévitable en raison des contraintes de production. Un choix analogue est fait en septembre pour déterminer la composition du vaccin destiné à l'hémisphère

austral.

En période interpandémique, l'actualisation annuelle de la composition antigénique des vaccins grippaux comporte l'évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité, selon les recommandations européennes (*Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines*, CPMP/BWP/214/961.), sur 2 groupes d'au moins 50 sujets volontaires, l'un composé de sujets âgés de 18 à 60 ans, l'autre composé de sujets de plus de 60 ans. L'immunogénicité des 3 souches vaccinales est évaluée au moins 3 semaines après l'administration du vaccin sur trois critères, parmi lesquels au moins un doit être rempli pour considérer que la réponse immunitaire est acceptable:

- moyenne d'élévation des moyennes géométriques des titres d'anticorps inhibant l'héماغglutination supérieure à plus de 2,5 fois pour les sujets de 18 à 60 ans, et plus de 2 fois pour les sujets de plus de 60 ans;

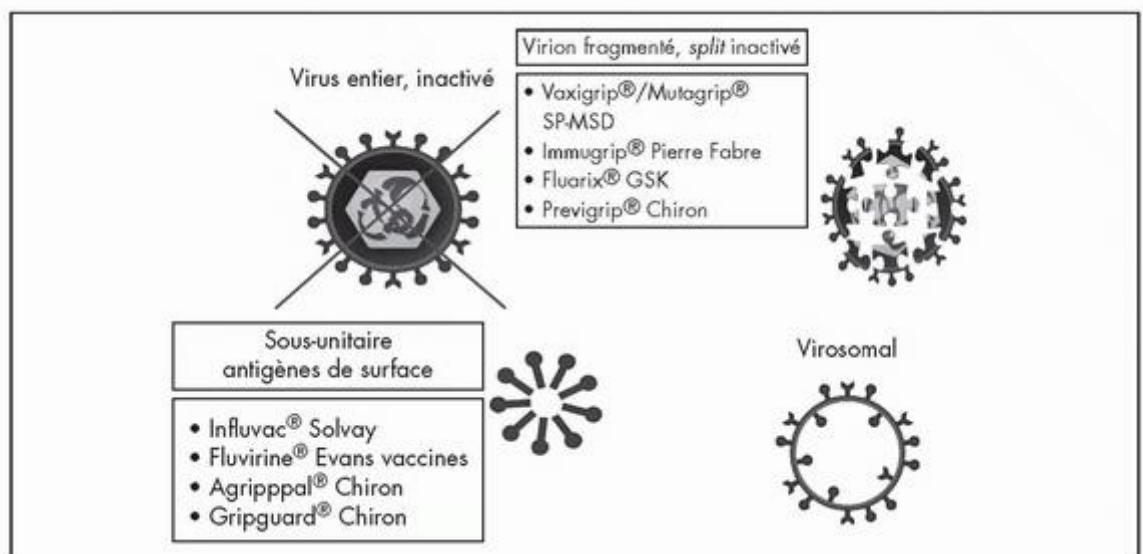


Figure 24.9 Types de vaccins anti-influenza

- taux de séroconversion supérieur à 40% pour les sujets de 18 à 60 ans, et à 30% pour les sujets de plus de 60 ans;
- taux de séroprotection supérieur à 70% pour les sujets de 18 à 60 ans, et à 60% pour les sujets de plus de 60 ans.

A Vaccins antigrippaux inactivés

Ils sont aujourd'hui fragmentés (*split*) ou sous-unitaires (les vaccins entiers ne sont plus utilisés du fait de leur réactogénicité importante) (fig. 24.9).

Contenant le plus souvent des souches proches des souches épidémiques, ils donnent des résultats d'efficacité protectrice chez l'adulte très appréciables et constituent une arme efficace de prévention des conséquences médicales et économiques de la grippe. Ils protègent les adultes efficacement contre l'infection, très bien contre les formes graves et l'hospitalisation, encore mieux contre la mortalité. Ainsi, bien que leur efficacité ne soit pas absolue, ils jouent pleinement leur rôle de protection individuelle en termes de santé publique, prévenant les effets médicaux personnels et les conséquences économiques de la maladie [24.1 , 24.4 , 24.36 , 24.37].

Les seules contre-indications sont les allergies vraies aux protéines de l'œuf [24.38] et les états infectieux en évolution. La grossesse n'est pas une contre-indication en soi. Les effets secondaires sont très limités et sont à peine différents de la réponse à un placebo, sauf une réaction fébrile passagère dans un très faible pourcentage de cas.

Ils présentent aussi des inconvénients:

- certains sujets vaccinés sont mauvais répondeurs;
- quelques échecs partiels de la vaccination sont observés (mais l'infection est alors moins sévère);
- ils sont injectables;
- la répétition annuelle de la vaccination, liée aux variations du virus, est nécessaire;
- enfin ils ne produisent que des réponses très limitées en ce qui concerne l'immunité locale (muqueuse) et l'immunité cellulaire.

Pour faire encore mieux, de nombreux programmes de recherche tentent d'apporter des améliorations dans plusieurs directions.

B Vaccins interpandémiques de demain

La mise à disposition de *nouveaux vaccins*, vivants atténués et inactivés adjuvantés, permettrait de surmonter quelques obstacles.

Parmi les pistes les plus intéressantes, on peut distinguer la mise au point d'un *vaccin vivant atténué* administré par voie nasale, déjà utilisé aux États-Unis chez les sujets sains âgés de 2 à 49 ans [24.36]. Les études pour les autres catégories de patients (sujets à risques divers, dont les personnes âgées ou les enfants) ne sont pas encore disponibles et ce vaccin en est à sa phase d'évaluation.

Les vaccins vivants atténués [24.39 , 24.40 , 24.41 , 24.42] sont suffisamment modifiés pour ne pas provoquer de maladie mais encore capables de se multiplier pour déclencher une réaction immunitaire. Le concept de base repose sur le réassortiment des huit segments différents d'ARN entre les souches sauvages et les souches atténuées. L'atténuation est obtenue par réassortiment de segments responsables de la spécificité antigénique, d'une part, et du pouvoir pathogène, d'autre part. Les souches américaines récentes («température-sensibles», ou *ts*, ou adaptées au froid: «cold-adapted», ou *ca*) ont remplacé les vaccins largement utilisés depuis de nombreuses années en URSS, encore en usage en Russie. Maassab, aux États-Unis, a développé dans les années 1960 la première souche donneuse par passages répétés sur des cellules de rein de la souche A/Ann Arbor/6/60(H2N2) à des températures progressivement décroissantes, jusqu'à l'obtention d'un mutant se répliquant encore de façon efficace à 25°C, sensible à la chaleur (*ts*) et adapté au froid (*ca*). Un prototype de virus grippal B a été obtenu de la même façon.

Comme tous les vaccins vivants, ils soulèvent plusieurs questions. Le haut niveau de stabilité génétique est lié à la réplication très faible du virus réassortant; la réversion au type sauvage est très peu vraisemblable. Le portage des virus vaccinaux (d'où découle le risque de transmissibilité interhumaine) existe dans

les sécrétions respiratoires (durée habituelle inférieure à 10 jours) chez la moitié des enfants séronégatifs, mais en quantité insuffisante pour permettre une diffusion facile aux sujets contacts. Avec le vaccin trivalent vivant atténué, Vesikari *et al.* [24.41] ont montré un taux de transmission de 1% chez des enfants en crèche (une souche B transmise pour 98 enfants vaccinés). Les virus réassortants *ca*, conservant les caractères *ca* et *ts*, peu transmissibles, présentent un risque nettement diminué d'infectiosité et de transmission même chez les enfants et nourrissons séronégatifs. La recombinaison du vaccin vivant atténué avec des souches sauvages est un risque théorique lors d'épidémies annuelles peu probable (réplication lente du virus vaccinal, n'atteignant pas des titres élevés) et peu dangereux, rendant au pire la vaccination inefficace par retour à la virulence du virus vaccinal.

Depuis 30 ans, divers essais vaccinaux ont été conduits chez plus de 15 000 volontaires, dont des enfants et des nourrissons, avec des vaccins vivants mono, bi ou trivalents. Les titres plus élevés (répondant aux recommandations de la FDA) et l'administration par aérosol nasal du vaccin vivant atténué actuel rendent sa comparaison délicate avec les vaccins précédents.

En termes de tolérance et de réactogénicité, chez l'enfant de plus de 2 mois comme chez l'adulte, aucune réaction sévère n'a été rapportée. Les événements indésirables observés ont été modérés (congestion nasale, rhinorrhée et fièvre) survenant le plus souvent 2 à 3 jours après l'administration du vaccin, brefs (1 à 2 jours) et souvent limités à la première prise vaccinale.

Leur immunogénicité dépend de plusieurs facteurs:

- pour le sujet: l'âge et le statut sérologique;
- pour le vaccin: la présence des antigènes A(H1N1), A(H3N2) ou B, le nombre des doses et les méthodes de dosage du paramètre immunologique.

Selon la souche vaccinale circulante annuelle, l'immunogénicité varie. La réponse sérique immune est plus fréquente chez les enfants initialement séronégatifs au moment de la première prise vaccinale (92%) que chez ceux initialement séropositifs (18%). La stimulation immune muqueuse directe (anticorps IgA spécifiques de la souche trouvés dans les lavages nasaux, au niveau de la porte d'entrée muqueuse chez la majorité des enfants, séropositifs ou séronégatifs) est un avantage potentiel de la voie d'administration intranasale. Une réponse immunologique à type de réaction croisée, donc plus large, est un autre avantage de ces vaccins comparés aux vaccins inactivés. Dans l'étude de Belshe *et al.* [24.40], pendant la 2^e année de l'essai, les enfants étaient protégés à 87% contre la souche circulante A(H3N2)Sydney/5/97, souche antigéniquement hétérologue par rapport à la souche Nanchang 933/95-like du vaccin.

Avec un vaccin trivalent [24.39 , 24.40], en 1996-1997, le taux de protection vis-à-vis de la maladie (prouvée par une culture positive) a été respectivement contre les virus A(H3N2) et B de 87% et 91% après une dose et de 96% et 91% après deux doses. Les vaccinés ont eu 30% de moins d'épisodes d'otite moyenne aiguë fébrile et 21% de moins de maladies fébriles. Ces résultats

laissent penser que la supériorité de ces vaccins s'exprime chez les jeunes enfants mais il n'y a pas de large étude d'efficacité chez l'enfant en comparaison avec les vaccins inactivés. Les données sont limitées chez les sujets à haut risque (immunodéprimés, enfants infectés par le VIH, asthmatiques). Le rôle du vaccin vivant atténué dans la prévention d'une pandémie grippale est incomplètement cerné.

*D'autres vaccins, inactivés, adjuvantés, trivalents, en application nasale, sont en cours de développement (vaccin virosomal contenant l'hémagglutinine et la toxine thermolabile d'*Escherichia coli*; vaccin intranasal inactivé, sans formol, sans protéine porteuse et sans adjuvant) [24.42]. Les résultats des essais sont encore préliminaires. On peut en espérer une protection par voie locale sans les difficultés qu'entraîne l'atténuation stable d'un vaccin vivant.*

*En conclusion, les vaccins par voie nasale devraient permettre d'envisager différemment la stratégie vaccinale antigrippale chez les enfants [24.43]. Outre les enfants à haut risque pour lesquels une protection vaccinale individuelle plus satisfaisante doit être recherchée, on pourrait envisager de protéger des enfants à risque intermédiaire (enfants en crèche ou ayant des otites moyennes récidivantes). Les avantages potentiels de ces vaccins, multiples, faciliteraient une perception plus positive du public vis-à-vis de la prévention de la grippe en termes de sécurité, d'administration et de bénéfices attendus. Leur production est plus rapide que celle des vaccins inactivés, assurant une distribution plus rapide en cas de pandémie. Les coûts d'administration sont réduits (un personnel hautement entraîné n'est pas nécessaire pour administrer le vaccin). Le programme d'immunisation de masse est simplifié, en particulier à l'école et peut être en usage *over-the-counter*.*

V Stratégie vaccinale

Les stratégies nationales des pays européens ont un objectif prioritaire de protection individuelle ciblée: réduire la mortalité et la morbidité lors des épidémies annuelles de grippe chez les sujets dits à haut risque (*tab. 24.1*), dont les enfants [24.36 , 24.37]. Elles consistent à recommander le vaccin aux personnes âgées et aux sujets atteints de déficiences organiques diverses les exposant à des complications ou à des formes mortelles. En France, le vaccin est recommandé et fourni gratuitement, pris en charge par l'assurance maladie, aux personnes âgées de 65 ans et plus et aux sujets de plus de 6 mois atteints de certaines affections chroniques débilantes [24.44]. Il n'est pas fourni gratuitement aux enfants sains. Si la couverture vaccinale des personnes âgées est remarquable (75% audessus de 70 ans), celle des autres sujets à risque est inférieure à 50% quel que soit l'âge.

Tableau 24.1 Groupes à haut risque

Personnes atteintes d'une des pathologies suivantes

Affections chroniques:

— pulmonaires (dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose...)

- cardiaques (valvulopathies graves, cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves)
- rénales (néphropathie chronique grave, syndromes néphrotiques purs et primitifs)
- hémoglobinopathies (drépanocytose homozygote et double hétérozygote s/c, thalassodrépanocytose)

Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, ne pouvant être équilibré par le seul régime...

Déficits immunitaires cellulaires: chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être faite par l'équipe qui suit le sujet

Enfant et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile)

Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge

* Liste proposée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France pour le calendrier vaccinal 2006 (BEH).

Le calendrier vaccinal français recommande de plus, comme celui des États-Unis [24.36], la vaccination contre la grippe chez les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque. Devraient donc en bénéficier tous les personnels s'occupant de la petite enfance (et en particulier d'enfants prématurés ou âgés de moins de 6 mois) en milieu hospitalier ou extrahospitalier (toute collectivité d'enfants). Il s'agit ici de protection indirecte destinée à protéger des sujets pour lesquels le vaccin ne peut être utilisé. Cette recommandation est malheureusement peu suivie.

La vaccination des femmes enceintes est préconisée aux États-Unis, dans le dernier trimestre de la grossesse quand celui-ci coïncide avec la période de l'épidémie de grippe, afin de protéger l'enfant à naître.

Enfin, la vaccination antigrippale devrait être proposée aux sujets à haut risque voyageant dans l'hémisphère Sud (d'avril à septembre), quelle que soit l'époque de l'année sous les tropiques.

VI Vaccination des enfants¹.

Le vaccin utilisé chez l'enfant est le même que celui de l'adulte. La tolérance vaccinale est identique à celle de l'adulte chez les enfants dits sains âgés de 6 mois et plus. Les seuls effets indésirables connus sont un état fébrile possible dans les 48 heures suivant l'injection et une irritabilité. Les réactions locales sont

modérées quand elles existent. Néanmoins très peu de données existent sur les effets indésirables à long terme des programmes de vaccination de routine.

L'efficacité vaccinale dépend de l'âge, du statut d'immunocompétence chez le sujet receveur et du degré de concordance entre les virus vaccinaux et la souche circulante. Avant l'âge de 6 mois, il y a un vide thérapeutique.

Dès l'âge de 6 mois, les enfants sont capables de développer des taux protecteurs d'anticorps. Lorsqu'il y a une concordance étroite entre les souches vaccinales et circulantes, le vaccin assure une protection clinique d'autant plus efficace que l'enfant est plus grand.

L'efficacité a été démontrée à tout âge dans toutes les études sauf une dans laquelle aucune différence significative n'a été notée entre les vaccinés et les sujets contrôles. La réduction des «LL» (*influenza-like illnesses*), otite moyenne aiguë, et autres critères (infections respiratoires, absentéisme scolaire, hospitalisations) a été inconstamment démontrée, en particulier chez les très jeunes enfants. Chez des enfants en collectivité, la vaccination réduit d'environ 30% l'incidence de l'otite moyenne aiguë liée au virus grippal. Néanmoins, une étude très récente semble infirmer ce résultat.

La récente méta-analyse de Demichelli *et al.* [24.46] retrouve une efficacité protectrice dans les études randomisées contrôlées de 59% (RR: 0,41; IC 95%: 0,29-0,59), tous âges confondus sauf avant l'âge de 2 ans où le vaccin inactivé n'est pas significativement différent du placebo. Dans les études de cohortes, elle varie selon l'âge de 64% (RR: 0,36; IC 95%: 0,18-1,11) après l'âge de 6 ans et 66% (RR: 0,34; IC 95%: 0,13-0,89) avant l'âge de 6 ans à une absence d'effet par rapport au placebo (RR: 0,63; IC 95%: 0,27-1,47) avant l'âge de 2 ans. Aucun facteur de risque, sauf l'immunodépression, ne modifie l'efficacité vaccinale.

Quelques remarques sont utiles:

- deux doses de vaccin trivalent inactivé sont recommandées chez des enfants encore non vaccinés selon le résumé des caractéristiques du produit en Europe. Néanmoins, la dose et le schéma vaccinal optimaux ne sont pas clairement établis. Des études très récentes cherchent à préciser ces points [24.47 , 24.48 , 24.49]. De plus, aucun essai d'immunogénicité (ni d'efficacité d'ailleurs) n'a été conduit chez des nourrissons et des enfants avec l'un quelconque des vaccins inactivés enregistrés à l'heure actuelle dans l'Union européenne grâce à la procédure de reconnaissance mutuelle;
- tout nouveau vaccin inactivé contre la grippe devrait bénéficier d'une évaluation chez des enfants immunologiquement naïfs comme déjà vaccinés, afin de définir les doses et le nombre d'injections permettant d'obtenir une réponse immune protectrice par groupe d'âge, et aussi de déterminer l'effet d'une revaccination annuelle chez les nourrissons et enfants ayant déjà été primovaccinés [24.50].

En pratique, le schéma vaccinal varie selon l'âge (tab. 24.2). Jusqu'à l'âge de 9 ans, la primovaccination comporte nécessairement 2 injections intramusculaires à 1 mois d'intervalle pour parer à l'apparition souvent retardée

des anticorps chez l'enfant jeune [24.49]. Comme chez l'adulte, le rappel annuel est indispensable avec une seule injection quel que soit l'âge. Ces revaccinations annuelles soulèvent une difficulté pour atteindre des taux de couverture élevés et demandent un suivi attentif quand elles sont réitérées. La période idéale pour vacciner va de mi-octobre à fin décembre. Les associations vaccinales (deux points d'injection différents le même jour) sont acceptées pour les vaccins ROR, anti-*Haemophilus b*, contre la varicelle, antipoliomyélitique et antihépatites A et B. Le vaccin antipneumococcique est utile dans ses indications reconnues.

Tableau 24.2 Vaccination antigrippale chez l'enfant

Âge	Dose	Nombre de doses	Voie
6-35 mois	0,25 mL	1 ou 2*	IM
3-8 ans	0,50 mL	1 ou 2*	IM
> 9 ans	0,50 mL	1	IM

* 2 doses à 1 mois d'intervalle en primo-infection, 1 dose en rappel annuel. Avant l'âge de 9 ans, 2 doses sont nécessaires en primovaccination. Une dose unique est acceptée pour le rappel annuel à tout âge.

IM: intramusculaire.

Du fait de freins multiples à l'utilisation du vaccin inactivé chez les enfants, il est très peu utilisé chez les enfants non à risque (il n'est pas remboursé), et trop peu (de l'ordre de 40%) chez ceux porteurs de facteurs de risque [24.51 , 24.52]. Il est peu utilisé chez les enfants asthmatiques de gravité moyenne ou sévère alors que l'absence de potentialisation de leur maladie après vaccination est démontrée [24.53 , 24.54 , 24.55 , 24.56]. La vaccination annuelle est peu acceptée (15 à 30%) par le personnel de santé ou s'occupant de la petite enfance et/ou des personnes à haut risque. Le critère déterminant de l'acceptation parentale est la recommandation par le médecin [24.57 , 24.58 , 24.59].

Pourrait-on aller vers une vaccination large des jeunes enfants? Certains auteurs [24.60 , 24.61 , 24.62 , 24.63] ont évoqué la vaccination universelle avant l'âge de 5 ans avec des campagnes de vaccination de masse. L'objectif de cette démarche est double:

- la réduction considérable de la morbidité et des hospitalisations relatives à la grippe chez les enfants les plus jeunes est un atout important, apportant un bénéfice individuel. Depuis 2004, aux États-Unis, l'ACIP recommande dans cet objectif la vaccination contre la grippe des enfants de 6 à 23 mois, suivie par le Canada [24.37], et depuis 2006 la vaccination des enfants sans facteurs de risque âgés de 24 à 59 mois [

24.36]. L'European Center for Diseases Control and prevention (ECDC) [24.45], dans le rapport de janvier 2007

(www.ecdc.eu.int/publications/technicalreports.html), propose une grille utile à tout État membre de l'Union européenne désireux de s'engager dans une stratégie universelle chez le nourrisson. Plusieurs réserves portent sur des données européennes restreintes du fardeau dans cette tranche d'âge, l'évaluation limitée de l'efficacité en termes de protection clinique des vaccins actuels trivalents inactivés chez l'enfant, en particulier les plus jeunes (avant 2-3 ans). Alors que les données de tolérance sont très encourageantes, on manque d'informations sur l'innocuité à long terme de vaccinations annuelles répétées chez les enfants;

- l'existence d'un effet indirect (*herd immunity* des Anglo-Saxons) a été suggérée dans le cadre de vaccinations de populations d'enfants uniquement d'âge scolaire (enfants de 5 à 9 ans) avec un effet sur la maisonnée [24.64] ou chez les personnes âgées [24.9] (au Japon où les seniors vivent dans la famille). Là encore, de nombreux biais méthodologiques ne permettent pas d'aller plus loin qu'une hypothèse d'activité indirecte. Des essais de modélisation mathématique vont dans le même sens. Néanmoins, cet effet indirect n'a pas été démontré chez les très jeunes enfants, en particulier avant 6 mois de vie. De plus, la quantification de cet effet est difficile à évaluer. La généralisation à différentes communautés (pays, groupes d'âge) devrait être faite avec prudence.

VII Gripes animales

Les virus grippaux circulent dans le monde [24.65 , 24.66 , 24.67 , 24.68].

L'existence de réservoirs animaux engendre ainsi des phénomènes de transmission et de mutation du virus grippal. Les oiseaux (en particulier, canards, oies, cygnes mais aussi passereaux, mouettes, sternes, oiseaux pélagiques..., soit plus de 90 espèces aviaires sauvages, en bonne santé apparente) constituent le plus important réservoir de virus. Les migrations annuelles sur de grandes distances facilitent la dissémination par voie aérienne et par les déjections.

Seul le type A serait capable de se manifester sous forme de pandémies. Tous les sous-types des virus A, infectant naturellement d'autres espèces animales, en tous points comparables à ceux que l'on trouve chez l'homme, sont retrouvés dans les espèces aviaires: 16 sous-types d'hémagglutinines, 9 sous-types de neuraminidases.

Ces virus, génétiquement instables, subissent en permanence des modifications antigéniques qui obligent à surveiller constamment l'évolution de la situation mondiale et à ajuster chaque année la composition des vaccins grippaux. Si le phénomène de «glissement» entraîne des épizooties de faible ou moyenne importance, le phénomène de «cassure» est, lui, responsable de l'apparition de nouveaux virus A particulièrement pathogènes, résultant du mélange des génomes de virus infectant des espèces différentes.

On a longtemps pensé que les porcs représentaient l'hôte intermédiaire indispensable au réassortiment entre virus d'origines différentes. Ils sont en effet sensibles à la fois aux infections dues aux virus aviaires et à ceux qui proviennent

de mammifères, notamment les souches humaines. Ils peuvent servir de «creuset» pour le mélange du matériel génétique des virus humains et aviaires et l'apparition d'un nouveau sous-type A.

Depuis 1997, au cours des très importantes épizooties de grippe aviaire A(H5N1), en Asie du Sud-Est, un deuxième mécanisme a été établi: l'infection directe de l'homme par les oiseaux, d'autant plus facile que l'infection est plus étendue chez les oiseaux. Plus le nombre de cas d'infection humaine augmente dans le temps, plus la probabilité que des personnes soient infectées simultanément par des souches humaines et aviaires augmente également. Ces cas humains pourraient alors eux-mêmes servir de «creuset» pour l'apparition d'un nouveau sous-type A ayant suffisamment de gènes provenant du virus humain, et permettre la transmission aisée de personne à personne, élément indispensable pour initier une pandémie.

La surveillance des gripes animales repose sur des réseaux d'épidémiosurveillance, notamment en aviculture. En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a un laboratoire national de référence des gripes aviaires, une unité de virologie et immunologie avicoles à Ploufagran (Finistère). Ce centre est en relation avec les centres nationaux de référence des gripes humaines, et avec les unités des organismes de recherche travaillant sur les gripes animales et aviaires (Institut national de recherche agronomique, INRA) et sur les gripes humaines (Institut Pasteur, INSERM, CNRS).

Dans le monde, les équipes travaillant sur la grippe animale sont concentrées dans certains centres internationaux européens (en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas, en Italie, en Allemagne, en Suisse) et aux États-Unis (centre référent chargé de l'étude des virus des gripes animales à Memphis, Tennessee), impliqués dans la recherche en santé animale et en santé publique vétérinaire.

La maladie chez les volailles domestiques a des caractères très différents de celle de l'homme. L'infection est systémique et le virus se retrouve en grande quantité notamment dans le tube digestif avec excrétion dans les fientes, ce qui n'est pas sans conséquence sur la capacité de transmission. La maladie se présente sous deux formes:

- une forme bénigne et assez fréquente est due à des virus dits «faiblement pathogènes», ou FP, commensaux d'oiseaux réservoirs. L'expression possible chez la volaille est respiratoire, associée à un ébourriffage des plumes, une réduction forte de la ponte, parfois une diarrhée. La mortalité est faible. Le risque de cette atteinte longtemps muette est de faciliter la dissémination faute de détection précoce;
- une forme d'évolution fulgurante, septicémique, compliquée d'hémorragies massives, s'accompagne d'un taux de mortalité élevé en 48 heures. Elle est en relation avec des virus dits «hautement pathogènes», ou HP. Le risque en est une très forte contagiosité entre les volailles.

La transformation de ces virus FP en virus HP se fait entre autres par mutation (glissements génétiques) lors de la réplication virale chez les volailles infectées. Certaines de ces erreurs génétiques conduisent à la mort du virus. D'autres, plus

rares, exacerbent la virulence et le caractère pathogène. Ce fut, à plusieurs reprises, le cas des virus contenant H5 et H7. On ne connaît pas de réservoir naturel aux virus HP.

Parmi les épisodes récents de grippe («peste») aviaire à virus HP décrits, d'amplitude variable, le premier épisode confirmé date de 1959. Depuis, chaque épisode a pris de l'ordre de 2-3 ans pour disparaître. L'épisode A(H5N1) a une ampleur inégalée.

VIII Pandémies

A Description historique

La première description de ce qui pourrait être la grippe remonte aux environs de 400 avant Jésus-Christ. Hippocrate, au V^e siècle avant J.-C. décrit une maladie contagieuse sévissant dans le nord de la Grèce dont les symptômes rappellent la grippe. Les épidémies de fièvres catarrhales aiguës et de diffusion rapide qui ont été décrites au cours de ces cinq derniers siècles étaient très certainement des épidémies de grippe [24.1].

L'émergence d'un nouveau virus et le début de la diffusion mondiale se sont presque toujours situés à l'Est, et plus particulièrement en Asie, et l'arrivée en Europe s'est le plus souvent faite d'est en ouest. Globalement, il y a eu deux ou trois pandémies de grippe par siècle. Il en est fait état au XVIII^e et au XIX^e siècle. La pandémie de 1781-1782 est considérée comme l'une des plus sévères. Cette pandémie a atteint l'Amérique du Nord et du Sud, y compris les Antilles. La pandémie suivante, de 1829-1833, a débuté en Asie et s'est ensuite répandue jusqu'en Indonésie vers le mois de janvier 1831. Elle frappa la Russie au cours de l'hiver 1830-1831 avant de se répandre plus à l'ouest. Elle atteignit ensuite les États-Unis à l'automne suivant. En 1889-1890, une nouvelle pandémie a débuté en Asie centrale au cours de l'été. Elle s'est ensuite répandue vers la Russie au nord, la Chine à l'est et a fait son chemin vers l'ouest jusqu'en Europe.

Au XX^e siècle, la pandémie la plus meurtrière de tous les temps a été la «grippe espagnole», qui a sévi en 1918-1920. Elle fit 20 à 40 millions de morts (voire 80 millions pour certains) [24.66] et aurait touché au total près de la moitié de la population mondiale. Près de 99% des décès se produisirent chez les moins de 65 ans, comme si la pandémie antérieure de 1889-1890 avait partiellement immunisé les plus âgés. Lors de la première vague, la mortalité frappa principalement des sujets plus fragiles (enfants et personnes âgées), à l'inverse des deux vagues ultérieures, beaucoup plus sévères, où des adultes jeunes en bonne santé, entre 15 et 35 ans, furent les plus nombreuses victimes. En France, d'après les données actuellement disponibles, les premiers cas ont été observés en avril 1918 dans les formations armées présentes en Normandie. La grippe s'est alors répandue à travers l'Europe, vers les États-Unis et l'Inde. Cette première vague s'est terminée en août 1918. Une deuxième vague débuta en septembre 1918 pour atteindre son pic à la fin d'octobre 1918, sauf en Australie, où elle a culminé en janvier 1919. Deux constats: à partir d'octobre 1918 en France, le ministère de l'Intérieur préconise des mesures barrières en ordonnant la fermeture des lieux publics, organisant le ramassage des ordures, la vaporisation d'antiseptiques dans les foyers supposés épidémiques; la grippe

espagnole apporta une expression dramatique de la menace biologique constante pesant sur l'humanité. Il s'ensuivit la création d'un organisme de santé et de surveillance médicale mondiale qui deviendra l'OMS (Organisation mondiale de la santé). À cette époque, l'agent causal de la maladie n'avait pas encore été identifié.

En 1957, un nouveau virus de type A, se différenciant de ceux isolés précédemment par la nature de ses antigènes de surface, émergea, causant la pandémie de «grippe asiatique». Elle a d'abord été rapportée au sud de la Chine (province de la ville de Koueicho) en février 1957, ce qui explique son nom, mais le virus était probablement apparu dès 1956. Elle s'est ensuite étendue à la province du Yunnan, à Hongkong en avril 1957, puis à Singapour, au Japon et dans le reste de l'Extrême-Orient. Le Moyen-Orient a été touché en juillet avant que l'épidémie ne touche l'Afrique. Le nouveau virus est peut-être arrivé durant l'été 1957 en Europe, mais la grippe due à ce virus n'a débuté qu'à l'automne. Le nombre de personnes atteintes lors de cette pandémie a été considérable, même si la grippe asiatique n'a pas été aussi sévère que la précédente. Le virus responsable est aujourd'hui désigné comme A(H2N2).

Onze ans après seulement (1968), ce virus fut supplanté par un sous-type A(H3N2), résultat d'un réassortiment génétique qui aboutit, notamment, à la substitution de l'hémagglutinine (H) du virus A(H2N2) par une H de virus aviaire. Cet événement fut à l'origine de la dernière grande pandémie en date, dite «grippe de Hongkong», car c'est là que fut d'abord observée en juillet 1968 une flambée de syndromes grippaux. Cet épisode avait sans doute été précédé d'une flambée du même type en Chine du Sud-Est. Le déroulement géographique de la grippe de Hongkong est assez semblable à celui de la précédente pandémie: Hongkong (juillet 1968), puis Singapour, les Philippines, Taïwan, le Vietnam, la Malaisie (août 1968), enfin la Thaïlande, l'Inde et le nord de l'Australie (septembre 1968). Puis l'épidémie marqua une pause, sauf aux États-Unis où elle toucha d'abord la Californie en octobre puis l'ensemble du pays. Ce premier épisode cessa en avril 1969 et la saison grippale 1968-1969 en Europe a été globalement habituelle car due au virus A(H2N2). Les pays tropicaux ont été touchés entre le dernier trimestre 1968 et le début de l'année 1969: le Brésil, le Kenya, l'Indonésie. Les pays de l'hémisphère austral ont été touchés par des épidémies modérées entre mars et mai 1969. En revanche, l'épidémie de grippe qui a débuté en Europe de l'Ouest, épargnée par le nouveau virus jusque-là, fut plus sévère et atteignit son pic en décembre 1969 avant de s'éteindre en mars 1970.

Enfin en 1977, les virus aujourd'hui classés dans le sous-type A(H1N1) qui avaient été supplantés par le virus de la grippe asiatique en 1957 resurgirent, provoquant l'épidémie dite de «grippe russe». N'atteignant que les sujets jeunes, nés après 1957, elle fut de faible importance.

B Risque d'émergence d'un virus grippal nouveau chez l'homme

Les virus grippaux infectent plusieurs espèces de mammifères plus ou moins proches de l'homme: les équidés (cheval, âne) et le porc, avec lequel nous échangeons des virus grippaux. Des espèces de mammifères marins (baleines, dauphins, phoques) sont également infectées par les virus grippaux. Les oiseaux

constituent un véritable réservoir de virus de grippe A, aussi bien les oiseaux sauvages, dont les canards migrateurs, que les oiseaux domestiques chez lesquels le plus grand nombre de sous-types de virus de grippe A est observé: virus portant les hémagglutinines H1 à H16 et les neuraminidases de types N1 à N9.

Les virus aviaires, s'ils sont capables d'infecter les humains, se répliquent souvent peu efficacement chez l'homme et se transmettent très difficilement de personne à personne. En effet, le déterminisme d'adaptation à l'hôte est multigénique et concerne notamment les gènes dits internes. Il ne suffit pas à un virus aviaire d'être enveloppé d'antigènes inconnus des populations humaines; il faut encore qu'il soit doué d'une bonne capacité à se répliquer chez son nouvel hôte humain potentiel.

Jusqu'en 1997, le réassortiment entre deux virus parentaux (l'un humain et l'autre aviaire) donnant un virus hybride dit «réassortant» était considéré comme le mécanisme indispensable. À l'occasion d'une co-infection chez un porc, par exemple, par un virus humain et un virus d'oiseau, comme les brins d'ARN sont physiquement indépendants, il peut se former une particule virale hybride. Ce virus hybride, formé au moment du bourgeonnement à la fin du cycle viral, emprunte les gènes «internes d'adaptation» à l'homme et les gènes H et/ou N du virus d'oiseau. Dans ce phénomène, il y a changement complet d'une molécule de surface telle que l'H. Ce virus réassortant, «humain» dedans et «oiseau» dehors, cumule l'avantage de pouvoir se répliquer chez l'homme et celui de ne pas rencontrer de défense spécifique contre lui car les H et N aviaires ne correspondent pas aux anticorps qui préexistent dans les populations humaines. C'est alors un virus nouveau chez l'homme, potentiellement capable de provoquer une épidémie majeure au niveau mondial ou une pandémie.

Pourtant, en 1997, l'analyse moléculaire du virus de sous-type A(H5N1), apparu chez l'homme lors de l'épizootie des poulets accompagnée de quelques cas humains, n'a mis aucune trace de réassortiment en évidence: la transmission était directe de l'oiseau à l'homme [24.67 , 24.68].

L'émergence d'une situation pandémique est liée à des facteurs qui conditionnent, au moins partiellement, le lieu de l'émergence du phénomène, sa route d'expansion et le temps dont il sera possible, en Europe ou en France, de disposer pour se préparer à la lutte contre la nouvelle grippe pandémique [24.69]:

- facteurs écologiques: de nombreux éléments indiquent que tous les virus (portant les 16 types de H) circulent au sein des populations d'oiseaux aquatiques sauvages. Le mécanisme maintenant ces virus dans les populations aviaires n'est pas clairement déterminé. Des virus grippaux ont été isolés chez des oiseaux aussi bien en Asie (Chine), en Océanie (Australie) qu'en Europe (France) et en Amérique du Nord. Certains de ces oiseaux peuvent migrer sur de très grandes distances, allant d'un hémisphère à l'autre. Pour les oiseaux d'une espèce donnée, l'arrêt temporaire d'oiseaux migrateurs dans des zones particulières leur permet de rencontrer des colonies sédentaires de la même espèce. Les phénomènes migratoires sont largement répandus à la surface du globe.

- Il existe des routes majeures de migrations des oiseaux dont plusieurs passent par exemple par l'Europe et par la Chine;
- facteurs agropastoraux: les migrations provoquent des «rassemblements cosmopolites» d'espèces très variées d'oiseaux. Elles permettent des contacts entre des animaux sauvages sédentaires ou domestiques et ces oiseaux sauvages. Ainsi, une hypothèse largement répandue fait des oiseaux domestiques les intermédiaires entre les oiseaux aquatiques migrateurs sauvages et les autres animaux domestiques comme les porcs. C'est ainsi à travers le porc que serait apparu en 1968 le sous-type A(H3N2) en Asie par remplacement de la molécule H2 d'un virus humain A(H2N2) par une molécule de type H3 provenant, selon une étude phylogénétique, d'un virus de canards sauvages. Cependant, la contamination directe de l'homme par des virus aviaires de volailles infectées avec apparition d'un syndrome grippal est à l'heure actuelle observée pour H5N1;
 - les facteurs démographiques: après son apparition, un virus d'un sous-type nouveau chez l'homme se transmet mal et doit s'adapter à son nouvel hôte. Cette adaptation du nouvel hybride viral nécessite un nombre important de cycles viraux, et donc de passages de personne à personne. Ainsi, l'implantation d'un nouveau virus chez l'homme nécessite un taux de contacts élevé entre individus sensibles et individus infectés. Cette situation est rencontrée dans le cas de populations humaines denses. C'est le cas notamment dans le sud-est de la Chine. Mais il existe d'autres régions du monde qui sont densément peuplées. Une fois implanté chez l'homme dans une région donnée, un nouveau virus va diffuser localement de proche en proche. Il peut aussi voyager avec les déplacements des individus. Les individus infectés avec le nouvel agent grippal peuvent le transmettre à des individus sains sur un autre continent en seulement quelques heures.

C Impasses

Il suffit qu'un des facteurs ne soit pas présent pour que l'introduction d'un virus nouveau pour l'espèce considérée ne conduise pas à une implantation durable marquée par une forte épizootie ou une épidémie humaine initiale. Plusieurs exemples illustrent de tels échecs. L'épisode récent le plus important est celui de la grippe dite du poulet à Hongkong en 1997. Il n'a pas débouché sur la pandémie redoutée, sans doute pour les raisons suivantes: les virus aviaires A(H5N1) passés directement des poulets vivants à l'homme étaient purement aviaires et peu adaptés à l'homme. Seules des sources très contaminatrices comme les volailles vivantes étaient capables d'infecter des hommes et le nombre de cas est donc resté limité. Les hommes étaient incapables de se contaminer efficacement entre eux. Les virus A(H5N1) n'ont ainsi pas réussi leur implantation chez l'homme. La suppression de la source contaminante a permis de faire disparaître le danger. Cet exemple, au-delà de la contamination d'oiseaux domestiques par des oiseaux sauvages, de facteurs zootechniques et démographiques, souligne l'importance de comportements socioculturels dans la transmission d'un virus inconnu jusque-là chez l'homme à partir d'une espèce animale. En effet, seules les volailles vivantes étaient source de contamination et la vente de poulets vivants sur les marchés directement en contact avec la

population générale à Hongkong a été un élément indispensable à l'établissement du premier maillon de transmission interspécifique.

D Allure évolutive d'une pandémie humaine

Au cours des pandémies précédentes, la période qui séparait le premier épisode épidémique et la première manifestation pandémique en Europe a été de plusieurs mois. Les pandémies se sont le plus souvent signalées par une première vague, moins intense et moins sévère que la deuxième. Par ailleurs, le taux de morbidité associé aux pandémies était beaucoup plus élevé que ceux observés en période interpandémique. Les segments de populations à risque de décès ou de complications graves de la grippe peuvent varier au moment des pandémies par rapport aux situations interpandémiques.

Le virus A(H5N1) [24.67] a été identifié pour la première fois il y a une quarantaine d'années en Afrique du Sud chez un petit oiseau marin migrateur, la sterne. Le virus a circulé par la suite parmi les populations avicoles d'Asie, responsable comme d'autres virus aviaires d'une maladie bénigne occasionnelle des poulets. Il a été reconnu hautement pathogène (HP) pour la première fois en Écosse en 1959, car il induisait la mort des poulets, mais n'a pas persisté sous cette forme. En 1997 à Hongkong, cette souche HP a entraîné une épizootie, tuant des poulets en 48 heures avec un taux de mortalité voisin de 100%. La flambée humaine concomitante (18 cas dont 6 mortels) a été rapportée à un contact direct avec les volailles. L'analyse moléculaire des virus isolés chez les humains et les volailles a montré qu'ils étaient pratiquement identiques. Après l'abattage massif des volailles, le virus a semblé disparaître avant de réapparaître, sous forme HP, en décembre 2003 en Corée puis au Vietnam, en Thaïlande et dans d'autres pays asiatiques. Ce virus a considérablement muté depuis l'épizootie de Hongkong en 1997; nous y reviendrons plus loin en évoquant plus en détail la pandémie.

Deux mécanismes sont reconnus possibles pour que A(H5N1) acquière les caractères d'une souche pandémique humaine:

- *le réassortiment*, après une co-infection avec un virus humain chez un hôte intermédiaire, le porc (ou l'homme) selon le processus évoqué plus haut;
- *l'adaptation* par mutations successives, sans passer par un hôte intermédiaire, lors d'une infection de l'homme ou d'autres mammifères, permettant au virus d'améliorer peu à peu sa capacité de liaison aux acides sialiques des cellules de l'épithélium respiratoire humain. Cela existe, mais est pour l'instant rare, pour le virus A(H5N1), dont le site récepteur de l'H lui permet de se fixer seulement aux acides sialiques des cellules respiratoires du poumon profond. Cette humanisation progressive du virus s'accompagnerait d'une virulence forte, très dangereuse pour l'homme.

À ce jour, la contamination interhumaine du virus H5N1 garde un caractère exceptionnel, comme cela était déjà le cas avec les virus H7 et H9, probablement par relative spécificité d'hôte.

La souche initiale H5N1 de 1997, dite souche Z, a vu sa virulence pour l'homme s'accroître en 2003 du fait de glissements génétiques et de réassortiments entre virus aviaires. Depuis 2003, l'évolution de cette souche a porté sur les espèces touchées (extension à certains mammifères: les félins), sa stabilité accrue dans l'environnement et l'augmentation de son pouvoir pathogène expérimental. D'un point de vue phylogénétique, au moins deux groupes antigéniques différents (les différences portent sur l'hémagglutinine), appelés clades 1 et 2, ont circulé chez les oiseaux. Sans entrer dans les détails concernant les oiseaux infectés, les pays et les années de circulation de ces deux clades, il faut souligner l'importance des conséquences en termes de difficulté d'adapter en temps (presque) réel un vaccin à une souche donnée devenue pandémique humaine. Les premiers vaccins prépandémiques ont été élaborés à partir des souches de clade 1. L'apparition ultérieure du clade 2 (dont il existe maintenant une diversification en 6 sous-clades de localisations géographiques variées dans le Sud-Est asiatique) demande une diversification des vaccins à visée pandémique. Cela est en cours et les industries pharmaceutiques mondiales y travaillent.

Des différences essentielles existent ainsi entre les virus de la grippe humaine et de la grippe aviaire H5N1, liées à deux sortes d'acides sialiques: ceux retrouvés à la surface des cellules épithéliales humaines ont une conformation en $\alpha(2,6)$ -galactose; ceux retrouvés à la surface des cellules aviaires ont une conformation en $\alpha(2,3)$ -galactose. En règle générale, les récepteurs de l'H ne reconnaissent que l'une ou l'autre de ces conformations, ce qui limite la diffusion entre les espèces. La spécificité du site récepteur de l'H est portée par 4 acides aminés. Toute mutation de ces acides aminés peut éventuellement «modifier la clé» conformant le récepteur aux cellules humaines. Une publication récente démontre la présence d'acides sialiques de type aviaire $\alpha(2,3)$ -galactose au niveau du poumon profond chez l'homme (au niveau de certaines cellules des alvéoles pulmonaires) et leur absence au niveau des voies ORL et des bronches, où abondent les acides sialiques qui ont une conformation en $\alpha(2,6)$ -galactose.

Cette différence permet de comprendre la nécessité de très fortes contaminations par le virus A(H5N1) pour atteindre le poumon profond, la très faible contagiosité potentielle des quelques cas humains de grippe aviaire compte tenu d'une telle localisation distale des lésions, enfin la gravité liée au développement constant et rapide d'une pneumonie bilatérale sinon diffuse.

À l'inverse, au cours de la grippe épidémique saisonnière, la réplication virale majeure dans les voies aériennes supérieures explique la transmission très facile et abondante par les sécrétions respiratoires sous formes de gouttelettes. La moindre quinte de toux projette des virus en quantité vers le proche entourage.

E Grippe aviaire H5N1 chez l'homme

La contamination de l'homme se fait en règle au cours d'une exposition massive à des déjections de volailles infectées et par abattage ou plumage de bêtes malades. Les oiseaux sauvages infectés ne sont pas toujours identifiés dans les cas rapportés. De très rares cas de contamination interhumaine ont été décrits depuis mai 2006. L'analyse au laboratoire du virus responsable des cas indonésiens récents a permis de constater que la mutation virale observée

n'assurait pas une plus grande transmissibilité dans l'espèce humaine.

À ce jour, près de 300 cas humains ont été recensés dans le monde. La mortalité dépasse 50% chez les enfants comme chez les jeunes adultes (fig. 24.10). L'expression clinique a été établie à partir des formes sévères hospitalisées. Les aspects marquants sont l'âge relativement jeune des cas, avec une médiane située entre 10 et 20 ans selon les séries, une période d'incubation de 3-4 jours (extrêmes: 2 à 8 jours), un état grippal fébrile non spécifique associé à une pneumonie bilatérale à foyers multiples ou diffuse, suivie en moins d'une semaine d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une diarrhée fréquente (chez 40 à 70% des patients), enfin une défaillance viscérale multiple (expliquée par une tempête de cytokines) suivie de décès dans plus de 50% des cas malgré des mesures de réanimation [24.70 , 24.71 , 24.72 , 24.73 , 24.74].

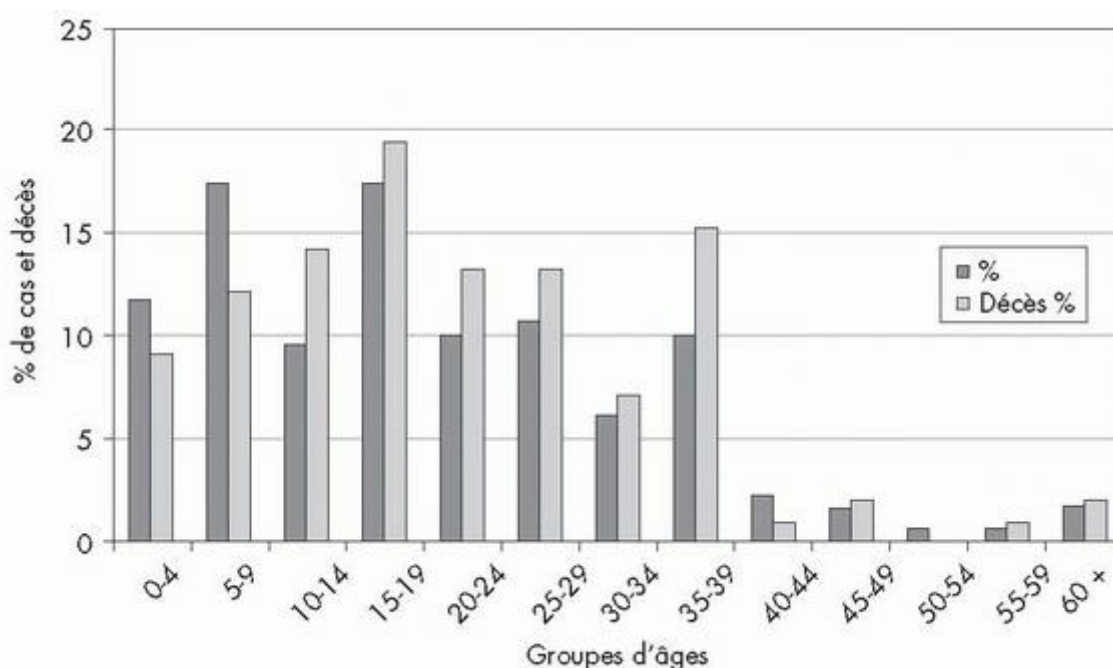


Figure 24.10 Cas humains H5N1: âges des cas et taux de décès

Des formes atypiques sont maintenant décrites, trompeuses, de diagnostic plus difficile. La confirmation virologique s'est faite beaucoup plus avec la PCR en temps réel qu'avec la mise en culture classique et les tests ELISA après prélèvements nasopharyngés.

Face à cette perspective menaçante de pandémie possible, l'OMS, chacun des continents, beaucoup de pays [24.75 , 24.76] ont réfléchi depuis plusieurs années à la structuration d'un *plan pandémique*, qu'il n'est pas l'objet de discuter en détail ici. Les phases d'une pandémie et les mesures adaptées à chaque phase y sont précisées. Ces mesures reposent sur les «mesures barrières», les médicaments spécifiques de la grippe, essentiellement les antineuraminidases et les vaccins dits pandémiques. La décision d'application de ces mesures relève des autorités de santé nationales d'un pays et dépend de la phase identifiée de la pandémie dans ce pays.

IX Vaccin pandémique

Le virus grippal en cause dans une pandémie n'est pas couvert par la composition annuelle du vaccin interpandémique. Néanmoins, des déclarations récentes de Webster laissent penser que dans le vaccin annuel épidémique, la valence H1N1 par sa composante N1 aurait une efficacité protectrice non nulle dans le modèle animal de la souris.

À ce jour en France, le vaccin interpandémique n'est recommandé dans le contexte de grippe aviaire qu'aux personnes travaillant directement en contact avec les volailles infectées dans un élevage. L'objectif est de limiter si possible le risque de réassortiment entre un virus humain et un virus aviaire au cas où ils seraient hébergés simultanément chez l'homme.

L'émergence d'une nouvelle souche pandémique très virulente serait à l'origine d'une situation d'urgence en termes de santé publique, justifiant dans l'idéal une mise à disposition rapide d'un vaccin adapté. Dans la réalité, le temps nécessaire à la fabrication et à l'étude du vaccin risquerait d'être supérieur au délai entre l'identification de l'émergence du mutant et son arrivée effective sur le territoire, mais permettrait d'être efficace sur une deuxième vague de la pandémie. En période de campagne de production pour un vaccin grippal, le délai considéré comme incompressible de production est estimé à 16 semaines. Ce délai inclut toutes les étapes entre l'identification et la sélection de la souche à produire et la libération du produit fini. On peut espérer que dans une situation pandémique, le temps de production pourrait éventuellement être ramené à 9 semaines (sous réserve de mise à disposition sans délai d'un approvisionnement en œufs suffisant et des réactifs permettant la formulation finale du produit).

Les modalités de mise à disposition d'un vaccin dans le contexte pandémique sont actuellement en cours de discussion au sein d'un groupe de travail de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA).

La menace de la peste aviaire a stimulé de manière extraordinaire et très rapide la recherche vaccinale. Parmi plus de 30 prototypes de vaccins contre différents virus de la grippe aviaire ou susceptible d'avoir une action universelle contre les virus grippaux recensés en mai 2006 par la Fédération internationale du médicament, trois études cliniques différentes portant sur les vaccins en préparation contre le virus H5N1 inactivé injectable seront rapportées ici. La mise au point initiale d'un vaccin prototype monovalent a été difficile. Ce virus, délétère pour les œufs de poule embryonnés (sur lesquels tous les vaccins inactivés sont cultivés), a nécessité des techniques complexes de génétique inverse avec un virus A(H1N1) afin d'obtenir une souche non virulente cultivable avec les moyens classiques [24.77 , 24.78].

Les vaccins monovalents (l'antigène est le type A(H5N1)/Vietnam/1194 ou 1203/2004 de clade 1), sous-unitaires purifiés et cultivés sur œufs de poule embryonnés, ont été expérimentés en phase I chez l'adulte en mesurant la réponse en anticorps sériques, dont les taux obtenus devaient correspondre aux taux protecteurs établis selon les normes européennes. Susciter la production de taux d'anticorps protecteurs dirigés contre l'hémagglutinine, antigène majeur dont les anticorps correspondants sont neutralisants, restant le principe

directeur, il s'est avéré qu'avec les vaccins dirigés contre des virus d'origine aviaire, la réponse immune obtenue était souvent plus faible que celle attendue. Le vaccin contenant 90 µg d'antigène par dose avec 2 injections à 1 mois d'intervalle, (soit une dose globalement 6 fois supérieure à celle nécessaire pour obtenir une réponse avec le vaccin interpandémique), testé contre placebo, s'est révélé d'une faible immunogénicité: seuls 50% des sujets vaccinés avaient un taux d'anticorps significatif. Outre le manque de protection inacceptable chez la moitié des vaccinés, les quantités d'antigène nécessaires par dose limiteraient de manière considérable la production du nombre des doses et donc le nombre de sujets protégeables [24.79].

Dans une deuxième étude [24.80], un vaccin adjuvé (hydroxyde d'aluminium) administré en 2 injections, chacune d'une dose contenant 30 µg d'antigène, a donné des résultats plus encourageants: un taux protecteur d'anticorps a été obtenu chez deux tiers des vaccinés. Ce vaccin élaboré avec un virus de clade 1 induirait aussi, par protection croisée, des anticorps protecteurs vis-à-vis de virus de clade 2, actuellement en circulation.

Une troisième étude a évalué un vaccin à virus entier - comme l'étaient les tout premiers vaccins interpandémiques - utilisant 10 mg d'antigène par dose et 2 injections à 1 mois d'intervalle. La réponse anticorps obtenue était protectrice sans qu'il soit observé d'événements indésirables significatifs [24.81].

D'autres essais se poursuivent avec ces prototypes et avec d'autres, en même temps qu'une réflexion sur les stratégies d'utilisation de ces vaccins en phase pandémique ou prépandémique.

Les principaux problèmes soulevés par ces vaccins pandémiques candidats concernent:

- la fabrication: un procédé de culture cellulaire sur cellules Vero ou sur cellules PERC6 est à l'étude par certaines firmes, ce qui affranchirait des contraintes inhérentes à l'utilisation d'œufs de poules embryonnés et, permettant de court-circuiter la phase de génétique inverse, réduirait les temps de production de l'ordre de 1 mois; un autre aspect est de s'assurer de la sécurité biologique des «souches parentales» à l'origine du vaccin [24.82 , 24.83];
- la quantité d'antigène par dose: plus la quantité nécessaire par dose pour induire un taux protecteur d'anticorps sera faible, plus nombreux seront les sujets qui pourront être vaccinés. Le bénéfice d'un adjuvant semble réel, moins par adjonction d'aluminium classique que grâce à des composés de nature lipidique (AS, squalène), qui semblent être bénéfiques au niveau de l'immunité cellulaire. Dans les vaccins adjuvés, un taux d'anticorps protecteur a été obtenu pour des doses moindres (3,75 µg voire 1,9 µg) d'antigène. Leur tolérance locale et générale devra néanmoins être prise en compte. Il serait possible d'envisager de préparer à l'avance les quantités utiles d'adjuvant et, le moment venu, de composer le vaccin avec l'antigène adéquat correspondant à la réalité épidémiologique;
- la capacité de production mondiale: celle du vaccin interpandémique trivalent actuel (contenant 15 µg de chaque antigène) est de l'ordre de

300 millions de doses. Au mieux, à quantités de production mondiale équivalentes, on ne pourrait vacciner avec le vaccin monovalent dosé à 90 µg, administré en 2 injections, que 35 à 50 millions de personnes dans le monde. L'augmentation dans les prochaines années du volume annuel de production des vaccins interpandémiques est l'un des garants d'une production suffisante en période pandémique. Enfin, il est difficile d'extrapoler d'une pandémie à l'autre les segments de population susceptibles d'être atteints, rendant délicate l'évaluation anticipée des besoins en millions de doses;

- l'adéquation entre la souche du vaccin pandémique et le (futur) virus responsable de la pandémie humaine est un point majeur. Les premiers résultats obtenus chez l'homme sont encourageants. Néanmoins, l'évolution régulière des souches circulantes de virus H5N1 (dont on ne peut d'ailleurs affirmer à ce jour qu'il sera le responsable de la pandémie attendue, plutôt qu'un autre sous-type, H5N2 ou H7N1, par exemple) par mutations successives des virus constitue une difficulté essentielle. Le vaccin pandémique testé aujourd'hui comporte ainsi un risque d'obsolescence rapide. Le virus circulant est principalement désormais de clade 2. Le département américain de la santé humaine vient d'approuver le développement pharmaceutique de près de 6 millions de doses auprès de trois compagnies, pour un montant de 200 millions de dollars US. Il est à craindre que, durant le temps nécessaire à la préparation de ce vaccin de clade 2, un nouveau virus mutant apparaisse, et il semblerait stratégiquement plus sûr d'avoir des vaccins vis-à-vis de différents clades, dont la protection croisée démontrée pourrait rendre service à la population;
- la rapidité d'intervention face à une souche pandémique «humanisée» reposerait dans l'avenir sur la mise à disposition d'un vaccin grippal universel, qui leverait l'obstacle de la qualité antigénique. Dans le futur sont envisageables un vaccin à ADN, la mise au point d'un vaccin ayant pour substrat antigénique non plus l'hémagglutinine et la neuraminidase mais une troisième protéine membranaire, commune à tous les virus A, la protéine M2. Des résultats sur la souris se sont révélés encourageants. Enfin, un vaccin pandémique fabriqué à l'aide d'un vecteur adénovirus exprimant l'hémagglutinine d'un virus H5N1, non adjuvé, obtenu par culture cellulaire, s'est avéré très immunogène chez la souris et conférerait une protection croisée entre des virus H5N1 antigéniquement distincts. Quant aux vaccins vivants atténués, ils comportent un risque non négligeable de réassortiment de la souche vaccinale avec la souche circulante, ce qui serait préjudiciable, moins en cours de pandémie avérée (le vaccin ne serait pas utile mais ne ferait pas plus de mal que la grippe pandémique) qu'au tout début de celle-ci, en favorisant alors la diffusion de la maladie. Enfin, une voie d'administration intradermique semble permettre une économie d'antigènes par rapport à la voie intramusculaire. Cela a été démontré avec le vaccin interpandémique. Toutefois ce mode d'administration n'est envisageable que par des personnels entraînés, ce qui limite les possibilités d'une vaccination de masse;
- les vaccins prépandémiques en cours d'évaluation devront être évalués

- en études de sensibilisation (*prime*) par vaccin prépandémique/rappel (*boost*) par vaccin pandémique;
- une présentation multidoses doit être envisagée;
- à ce jour, aucune étude spécifiquement pédiatrique n'a été publiée. Des premiers résultats devraient être connus dans le courant de 2007;
- la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation large des vaccins pandémiques devra être renforcée. Elle utilisera le système classique de recueil des déclarations d'effets indésirables graves ou inattendus transmis aux 31 centres régionaux répartis en France et dont l'AFSSAPS assure la mise en œuvre.

X Vaccination des volailles en prévention d'une épizootie

Elle est au nombre des mesures prises dans certains pays, en particulier du Sud-Est asiatique. Des campagnes d'ampleur sont en cours en Chine, au Vietnam, en Indonésie. Ces vaccins sont très différents des vaccins à usage humain par leur processus de fabrication et de purification.

En Europe, le vaccin vétérinaire autorisé (administré par voie injectable) contient une forme inactivée du virus H5N2. Constitué des protéines de surface caractéristiques des virus H5, il immunise les oiseaux contre les virus H5N1 par protection croisée tout en permettant de les différencier des oiseaux infectés: les volailles vaccinées présentent les anticorps spécifiques de la composante N2 tandis que les oiseaux infectés ont la composante N1.

En février 2006, les Pays-Bas et la France (à la suite de la contamination d'un élevage de dindes dans l'Ain à cette date) ont reçu le feu vert des services vétérinaires de l'Union européenne pour engager temporairement une vaccination préventive des volailles: un programme de vaccination de 900 000 canards et oies ne pouvant être confinés a été préconisé dans trois départements (Vendée, Loire-Atlantique et Landes).

En France, la vaccination des volailles n'est plus recommandée par l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) depuis le 18 juin 2006, le pays ayant été déclaré officiellement indemne de grippe aviaire. Cette position est à tout moment révisable en fonction de la situation épidémiologique.

Les avantages d'une vaccination aviaire large sont la sauvegarde des volailles (la mesure drastique en cas d'épizootie est d'abattre l'intégralité des bêtes de l'élevage, sans consommation de celles-ci), nécessaire à la survie d'une fraction importante de la population, en particulier en zones faiblement développées.

Des limites existent néanmoins. Pour être efficace la protection vaccinale doit s'étendre à 95% des volailles. La vaccination est contraignante, nécessitant une manipulation individuelle de chaque oiseau et plusieurs injections selon l'espèce à protéger, d'où le risque qu'elle soit mal faite. L'attention a été récemment attirée sur le fait que des volailles insuffisamment vaccinées pourraient de plus favoriser la propagation silencieuse de souches virulentes.

Retour au début

Conclusion

La grippe interpandémique, maladie épidémique annuelle, familière des adultes, source de décès chez les personnes âgées et les personnes de tous âges porteuses de facteurs de risque, est maintenant bien documentée chez l'enfant. Le vaccin interpandémique saisonnier, trivalent, injectable, inactivé, rend un authentique service de santé publique pour les populations cibles. Il est encore sous-employé à l'heure actuelle dans toutes ses indications, notamment chez les sujets porteurs de facteurs de risque et chez les professionnels de santé. Un effort d'information, de formation et de communication auprès des professionnels de santé comme de la population permettrait d'atteindre des taux de couverture de 75%, inscrits dans le dernier plan de santé publique français.

La grippe pandémique, mondiale, est devenue un fléau potentiel ces dernières années, avec l'émergence du virus de sous-type A(H5N1). Ce dernier est responsable d'une épizootie majeure au taux de mortalité spectaculaire, susceptible d'être transmise à l'homme, dont des enfants, avec un taux de mortalité considérable, mais heureusement pour l'instant sans transmission interhumaine facile. À ce jour, il est impossible de prévoir quand la pandémie se déclarera et avec quel sous-type de virus A. Néanmoins ce risque a stimulé, entre autres, les systèmes mondiaux de surveillance, les actions coordonnées entre médecines vétérinaire et humaine, la mise au point de plans pandémiques mondiaux, par continent, par pays, et surtout la recherche fondamentale et appliquée en matière de mise à disposition d'un vaccin pandémique en cas de nécessité.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[24.1] Hannoun C. Introduction et historique. In: Hannoun C, Leophonte P, Peyramond D, eds. La grippe: conceptions actuelles. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 4-12. Cité ici

[24.2] Manuguerra JC, Leclercq I. Le virus. In: Hannoun C, Leophonte P, Peyramond D, eds. La grippe: conceptions actuelles. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 13-23. Cité ici

[24.3] Hannoun C. Épidémiologie de la grippe. In: Hannoun C, Leophonte P, Peyramond D, eds. La grippe: conceptions actuelles. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 26-34. Cité ici

[24.4] Nicholson KG. Managing Influenza in Primary Care. London: Blackwell Science, 1999. Cité ici

[24.5] Olivier C. Particularités de la grippe chez l'enfant. In: Hannoun C, Leophonte P, Peyramond D, eds. La grippe: conceptions actuelles. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 104-13. Cité ici

[24.6] Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year

prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185: 147-52. Cité ici

[24.7] Teo SS, Nguyen Van Tam JS, Booy R. Influenza burden of illness, diagnosis, treatment, and prevention: what is the evidence in children and where are the gaps? *Arch Dis Child* 2005; 90: 532-6. Cité ici

[24.8] Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190: 1369-73. Cité ici

[24.9] Reichert TA. The Japanese program of vaccination of school children against influenza: implications for control of the disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13 (2): 104-11. Cité ici

[24.10] Meijer A, Valette M, Manuguerra JC et al. Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe. *J Clin Virol* 2005; 34: 87-96. Cité ici

[24.11] Manuguerra J.C, Mosnier A. Épidémiologie de la grippe et réseaux de surveillance. In: Freymuth F, ed. *Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures*. Tome 1. Paris: Éditions Elsevier, 2001: 75-87. Cité ici

[24.12] Fleming DM, Van der Velden J, Paget WJ. The evolution of influenza surveillance in Europe and prospects for the next ten years. *Vaccine* 2003; 21: 1749-53. Cité ici

[24.13] Louie JK, Schechter R, Hornarmand S, Guevara HF, Shoemaker TR, Madrigal NY et al. Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 2006; 117: 610-8. Cité ici

[24.14] Plouin D, Liberas S, Thouvenot D, Fouilhoux A, Gillet Y, Denis A et al. Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S218-22. Cité ici

[24.15] Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-64. Cité ici

[24.16] Fleming DM, Pannell RS, Elliot AJ, Cross KW. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 741-6. Cité ici

[24.17] Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-64. Cité ici

[24.18] Cohen R. Tests de diagnostic rapide de la grippe. *Med Enf* 2003: 245-7.

Cité ici

[24.19] Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 77-84. Cité ici

[24.20] Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 193-6. Cité ici

[24.21] Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17 (3): 363-7. Cité ici

[24.22] Podewils LP, Liedtke LA, McDonald LC, Hageman JC, Strausbaugh LJ, Fischer TK et al. A national survey of severe influenza-associated complications among children and adults, 2003-2004. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1693-6. Cité ici

[24.23] Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. *Pediatrics* 2005; 115: 710-8. Cité ici

[24.24] Van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, Galama JMD. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr* 2004; 145: 800-5. Cité ici

[24.25] Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res* 2004; 103: 75-8. Cité ici

[24.26] Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, Halperin SA, Dery P, Ford-Jones E et al. Surveillance for Influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization programme active centers, 2003-2004. *Pediatrics* 2006; 118: 610-9. Cité ici

[24.27] Poelhing KA, Edwards KM, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK et al. The underrecognized burden of Influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40. Cité ici

[24.28] Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, De Stefano F et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-9. Cité ici

[24.29] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of Influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31. Cité ici

[24.30] Montes M, Vicentes D, Perez-Yarza EG, Cilla G, Perez-Trallero E. Influenza-related hospitalisations among children aged less than 5 years old in the Basque Country, Spain: a 3-year study (July 2001-June 2004). *Vaccine* 2005; 23: 4302-6. Cité ici

[24.31] Roberts A, Bitnun A, McGeer A et al. Laboratory-confirmed influenza-

associated hospitalizations among children in the metropolitan Toronto and Peel region by active surveillance, 2004-2005. *Can Commun Dis Rep* 2006; 32: 203-8. Cité ici

[24.32] Schrag SJ, Shay DK, Gershman K et al. Multi-state surveillance for laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations in children, 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 395-400. Cité ici

[24.33] Bhat N, Wright JG, Broder KR et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67. Cité ici

[24.34] Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 586-90. Cité ici

[24.35] Milne BG, Williams S, May ML, Kesson AM, Gillis J, Burgess MA. Influenza A associated morbidity and mortality in a paediatric intensive care unit. *Commun Dis Intell* 2004; 28: 504-9. Cité ici

[24.36] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2006; 55 (RR-10): 1-31. Cité ici

[24.37] National Advisory Committee on Immunization. Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *Can Commun Dis Rep* 2004; 30 (ACS-3): 1-32. Cité ici

[24.38] James J, Zeiger R, Lester M, Fasano M, Gern J, Mansfield L et al. Safe administration of influenza vaccine of patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-8. Cité ici

[24.39] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor JL et al. The efficacy of live attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12. Cité ici

[24.40] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136: 168-75. Cité ici

[24.41] Vesikari T et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial on the safety, transmissibility and phenotypic stability of a live attenuated cold-adapted Influenza virus vaccine in children attending day-care. Chicago: 41e ICAAC, 2001: abstract n° G-450. Cité ici

[24.42] Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 168-74. Cité ici

[24.43] Jacobson RM, Poland GA. Universal vaccination of healthy children against influenza: a role for the Cold-Adapted intranasal influenza vaccine.

Paediatr Drugs 2002; 4: 65-71. Cité ici

[24.44] Calendrier vaccinal 2006. BEH 2006: n° 29-30. Cité ici

[24.45] Influenza report of ECDC experts:
www.ecdc.eu.int/documents/pdf/Flu_vacc_18_Jan.pdf. Cité ici

[24.46] Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden A, Jefferson T, Matheson NJ et al. The Cochrane collaboration. Vaccines for preventing influenza in healthy children [Review]. The Cochrane library, 2006, issue 3. Available at: www.thecochranelibrary.com. Cité ici

[24.47] Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6 to 23 month old children. Pediatrics 2005; 115: 1039-47. Cité ici

[24.48] Itzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs. 2 doses. Pediatrics 2005; 116: 153-9. Cité ici

[24.49] Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. J Infect Dis 2006; 194: 1032-9. Cité ici

[24.50] Keitel WA. Impact of repeated influenza vaccination among children and adults. Presented at: Universal vaccination against Influenza: are we ready? (Atlanta, Georgia), 24-25 October 2005. Available at: http://www.medicine.emory.edu/id/ecirve/faculty_speaker_slides. Cité ici

[24.51] Centers for Disease Prevention and Control. Childhood influenza vaccination coverage - United States, 2004-2005 influenza season. MMWR 2006; 55: 1061-5. Cité ici

[24.52] Weil-Olivier C, Angoulvant F, Chevallier B, De Montalembert M et al. Vaccination contre la grippe: taux de couverture chez des enfants porteurs de facteurs de risque dans 7 services de pédiatrie de la région parisienne. Arch Pediatr 2006; 13: 1287-93. Cité ici

[24.53] Neuzil KM. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children asthma. J Pediatr 2002; 140: 632. Cité ici

[24.54] The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated Influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001; 345: 1529-36. Cité ici

[24.55] Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, Chen RT et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? J Pediatr 2001; 138: 306-10. Cité ici

[24.56] Fleming DM, Monto AS. Influenza vaccination in children with asthma: no

reason to change current recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 931-2. Cité ici

[24.57] Longini IM Jr, Halloran ME. Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 303-6. Cité ici

[24.58] Jacobson VJ, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003941. Cité ici

[24.59] Hak E, Schonbeck Y, De Melker H, Van Essen GA, Sanders EA. Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine* 2005; 23: 3103-7. Cité ici

[24.60] Schwartz B, Hinman A, Abramson J, Strikes RA, Allred N, Uyeki T et al. Universal influenza vaccination in the United States: are we ready? Report of a meeting. *J Infect Dis* 2006; 194 (Suppl 2): S147-54. Cité ici

[24.61] Ramet J, Weil-Olivier C, Sedlak W. Influenza vaccination: the paediatric perspective. *Vaccine* 2007; 25 (5): 780-7. Cité ici

[24.62] Heikkinen T, Booy R, Campins M, Finn A, Olcén P, Peltola H et al. Should healthy children be vaccinated against influenza? A consensus report of the summit of independent European vaccination experts. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 223-8. Cité ici

[24.63] Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in pediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 75-83. Cité ici

[24.64] Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan, by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1970; 122: 16-25. Cité ici

[24.65] World Health Organisation. Avian Influenza: assessing the pandemic threat. www.who.int/csr/disease/influenza/who_cds_2005_29/en/. Cité ici

[24.66] Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15. Cité ici

[24.67] Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM et al. Re-emergence of fatal human Influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9. Cité ici

[24.68] Subbarao K, Katz J. Avian influenza viruses infecting humans. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1770-84. Cité ici

[24.69] Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA et al. Containing pandemic Influenza at the source. *Science* 2005; 309: 1083-7. Cité ici

[24.70] Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC et al. Avian Influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. Cité ici

[24.71] De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH et al. Fatal Avian Influenza A(H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 868-9. Cité ici

[24.72] Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; 129: 156-68. Cité ici

[24.73] Oner AF, Bay A, Arslan S, Akdeniz H et al. Avian influenza A(H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006; 355: 2179-94. Cité ici

[24.74] Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006; 355: 2186-94. Cité ici

[24.75]
www.grippeaviaire.gouv.fr/pdf/plan_pandemique_grippal_janvier_2006.pdf.
Cité ici

[24.76] www.who.int/csr/resources/publications/influenza/fluprep_fnewweb.pdf.
Cité ici

[24.77] Wood JM. Developing vaccines against pandemic influenza. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001; 356: 1953-60. Cité ici

[24.78] Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 66-72. Cité ici

[24.79] Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza A(H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 1343-51. Cité ici

[24.80] Bresson JL, Perronne C, Launay O. Safety and immunogenicity of an inactivated, split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: a phase I randomized trial. *Lancet* 2006; 367: 1657-62. Cité ici

[24.81] Subbarao K, Chen H, Swayne D, Mingay L, Fodor E, Brownlee G et al. Evaluation of a genetically modified reassortant H5N1 Influenza A virus vaccine candidate generated by Plasmid based reverse genetics. *Virology* 2003; 305: 192-200. Cité ici

[24.82] Lipatov AS, Webby RJ, Wood JM, Robertson JS.W Generation of Influenza vaccine virus strain on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005; 23: 2943-52. Cité ici

[24.83] Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA et al.

Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. Lancet 2004; 363: 1099-103. Cité ici

Chapitre 25 Vaccins Anti-Papillomavirus: Avancées et Perspectives

Sébastien Hantz

Sophie Alain

François Denis

Points essentiels

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de santé publique, touchant plus de 470 000 femmes de par le monde. Deuxième cancer de la femme au niveau de la planète, il se situe à la 8^e place des cancers féminins en France, avec 3 387 nouveaux cas en 2000 et environ 1 000 décès par an. Plus de 99% des cas seraient liés à la présence d'un papillomavirus humain (HPV) à haut risque oncogène. La prévention du cancer du col repose donc sur la lutte contre l'infection à HPV. La possibilité de prévention des hépatocarcinomes grâce à la vaccination contre le virus de l'hépatite B ayant été démontrée, on peut espérer qu'une vaccination dirigée contre les HPV puisse protéger du cancer du col.

Le fait que, pour bon nombre de femmes, le développement d'une immunité après infection par des HPV permette une guérison était en faveur du développement de vaccins prophylactiques efficaces. La présentation de l'antigène est originale puisque l'on utilise la propriété de la protéine majeure de capsid L1 des HPV de s'autoassembler sous forme de pseudoparticules virales (VLP). De nombreuses études conduites chez l'animal puis chez l'homme ont montré que ces VLP L1 étaient capables d'induire une réponse immunitaire humorale. Des études cliniques ont été engagées portant sur des jeunes femmes de 16 à 23 ans en ayant recours à 3 injections selon un schéma d'injections à 0-1(2)-6 mois pour chacun des 2 vaccins. Ces travaux démontrent, avec un recul de 5 ans, une excellente immunogénicité et une très bonne tolérance avec les deux types de vaccins, certains recherchant une protection antitumorale avec un vaccin dirigé contre les génotypes les plus fréquemment impliqués dans la cancérogenèse (types 16 et 18), d'autres ayant un double objectif avec l'ambition de prévenir à la fois des condylomes (types 6 et 11) et des cancers du col (types 16 et 18).

Actuellement, les résultats montrent une efficacité de plus de 90% en termes de protection contre l'infection et de 100% contre l'apparition de lésions dysplasiques vis-à-vis des types contenus dans les vaccins. Cependant, il reste encore à définir une stratégie vaccinale et à continuer le développement de vaccins plus adaptés à une vaccination de masse étendue à l'ensemble des populations mondiales.

L'infection du tractus génital de la femme par des papillomavirus humains (HPV) est à l'origine du développement de lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus qui, en cas de persistance d'HPV à haut risque, peuvent évoluer vers un cancer du col. Ce cancer est le deuxième cancer chez la femme en termes de fréquence d'apparition et de mortalité, touchant chaque année plus de 470 000 femmes de par le monde, tant dans les pays développés qu'en voie de développement, et on estime qu'il serait responsable annuellement de 190 000

décès. En France, le cancer du col se situe au 8^e rang des cancers féminins, avec 3 387 nouveaux cas estimés en 2000 et environ 1 000 décès par an. D'après l'OMS, le cancer du col de l'utérus représente le premier cancer corrélé à 100% à une infection. La lutte contre ce véritable fléau en termes de santé publique repose essentiellement sur une stratégie de dépistage de cellules atypiques sur frottis cervico-utérins dès les premiers rapports sexuels. Tant pour les pays bénéficiant de ce programme que dans les pays en voie de développement, la mise en œuvre d'une vaccination contre les HPV constitue une approche prometteuse du contrôle de la maladie, tout spécialement en ciblant une population jeune, plus facilement accessible à une vaccination et avant qu'elle ne soit exposée au risque d'infection virale.

I Épidémiologie de l'infection

A Épidémiologie de l'infection génitale à HPV

L'infection par les HPV génitaux est sexuellement transmissible, acquise très précocement lors de la vie sexuelle (40% dans les 2 ans qui suivent le premier rapport), en touchant principalement les femmes jeunes entre 20 et 30 ans. Malgré de grandes variations entre les pays et selon les niveaux socio-économiques, les infections peuvent être plus précoces, se produisant dès les premiers rapports sexuels qui, aux États-Unis, se situeraient dans 18,6% des cas avant 15 ans [25.1]. Actuellement, environ 25 à 30 millions de femmes seraient porteuses d'HPV génitaux en Europe. En Angleterre et au Pays de Galles, le pic d'incidence de la première poussée de condylomes génitaux chez les femmes se situe dans la tranche d'âge 16-19 ans [25.2]. En France, 18% des jeunes filles de 15 ans déclarent avoir des relations sexuelles et l'âge moyen des premiers rapports se situerait à 17 ans [25.3]. Un certain nombre de facteurs favorisant l'infection à HPV ont été identifiés; parmi ceux-ci, on retrouve l'âge de la femme (pic de fréquence entre 25 et 29 ans), l'influence du tabagisme, la précocité des premiers rapports sexuels et la multiplicité des partenaires sexuels [25.4]. Une régression spontanée est observée assez fréquemment dans les 3 ans suivant l'infection dans 90% des cas chez les adolescentes et seulement dans 40 à 60% des cas chez les femmes adultes; chez les autres, l'infection persiste et évolue, entraînant l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses [25.5]. Les facteurs de persistance sont nombreux et encore mal connus. Ils dépendent à la fois de l'hôte (âge, tabagisme, usage de contraceptifs oraux, autres infections sexuellement transmissibles) et du virus (intensité des lésions cytologiques observées, génotype, charge virale) [25.6].

B Épidémiologie du cancer du col

L'Institut national de veille sanitaire français décrit un pic d'incidence du cancer du col autour de 40 ans [25.7]. Sur le plan économique, le coût de cette pathologie pour la société est considérable: coûts du diagnostic, du traitement et du suivi post-thérapeutique. Des papillomavirus sont retrouvés selon une étude mondiale dans 99,7% des cancers du col [25.8]. Deux génotypes majeurs sont retrouvés dans les cancers du col: HPV 16 dans 50 à 60% des cas et HPV 18 dans 10 à 12% des cas [25.4]. Ils font partie des génotypes les plus fréquemment retrouvés parmi ceux qui sont considérés comme à haut risque de développement de cancer. D'autres génotypes moins fréquents également à

haut risque peuvent aussi être associés au développement de lésions de haut grade (HPV 45 dans 8% des cas et HPV 31 dans 5% des cas). La prédominance de ces génotypes varie d'un pays à l'autre (fig. 25.1).

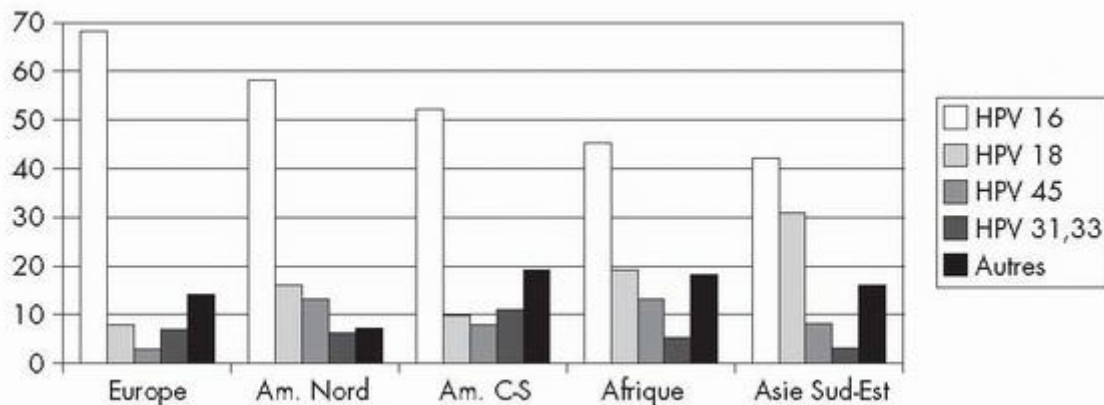


Figure 25.1 Distribution des différents génotypes d'HPV hautement oncogènes par continent (en pourcentage de tous les HPV identifiés à partir de prélèvements issus de cancers du col): Europe, Amérique du Nord (Am. Nord), Amérique centrale et du Sud (Am. C-S), Afrique et Asie du Sud-Est (d'après Bosch [25.4])

II Histoire naturelle de l'infection à HPV

A Pathogénèse

Les papillomavirus humains, virus de la famille des *Papillomaviridae*, sont des virus nus, à symétrie cubique, comportant 72 capsomères. Ils sont résistants et caractérisés par une étroite spécificité d'hôte [25.9]. Ils comportent plus de 100 génotypes, chacun ayant un tropisme épithélial particulier, cutané ou muqueux [25.10]. La majorité d'entre eux sont responsables de lésions bénignes de la peau (verrues) ou des muqueuses (condylomes), tandis que d'autres génotypes sont associés à des cancers cutanés ou muqueux. Ainsi, les HPV génitaux ont pu être groupés en 2 catégories selon le risque oncogène associé: haut risque (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) et sans risque oncogène ou à faible risque (types 6, 11, 40, 42-44, 54, 61, 70, 72 et 81). Les HPV pénètrent les épithéliums cutanés ou muqueux à la faveur de microlésions et infectent les cellules basales, siège du renouvellement permanent de l'épithélium. La fixation à ces cellules utilise des héparanes sulfates cellulaires et précède l'internalisation, nécessitant l'intervention d'un deuxième récepteur, qui actuellement n'a été identifié que pour l'HPV 6 (α6-intégrine) [25.11].

L'ADN viral (sous forme épisomale) se multiplie en concomitance avec le génome cellulaire. Les gènes précoces E1 (activant la réplication virale) et E2 (transactivateur) sont alors exprimés, ce qui favorise la multiplication clonale des cellules infectées et donc la prolifération bénigne caractéristique du papillome. L'expression des protéines de capsid L1 et L2 n'a lieu que dans les couches superficielles kératinisées de l'épithélium, où elles s'assemblent pour former des particules virales qui seront libérées par les kératinocytes morts. Cette infection productive est caractérisée par la présence de koilocytes et le développement

de lésions. Le virus peut se propager ainsi au sein d'un même épithélium ou être transmis à un autre individu par contact direct (cutané ou sexuel).

La majorité des infections à HPV évoluent dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection (fig. 25.2). Cependant, dans le cas des HPV à haut risque, l'ADN viral possède la capacité de s'intégrer au génome cellulaire, d'induire des transformations cellulaires et d'entraîner l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses, principalement au niveau de la zone de transformation située entre l'épithélium glandulaire et l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui, par sa nature, est une zone fragile qui va ainsi favoriser l'entrée du virus.

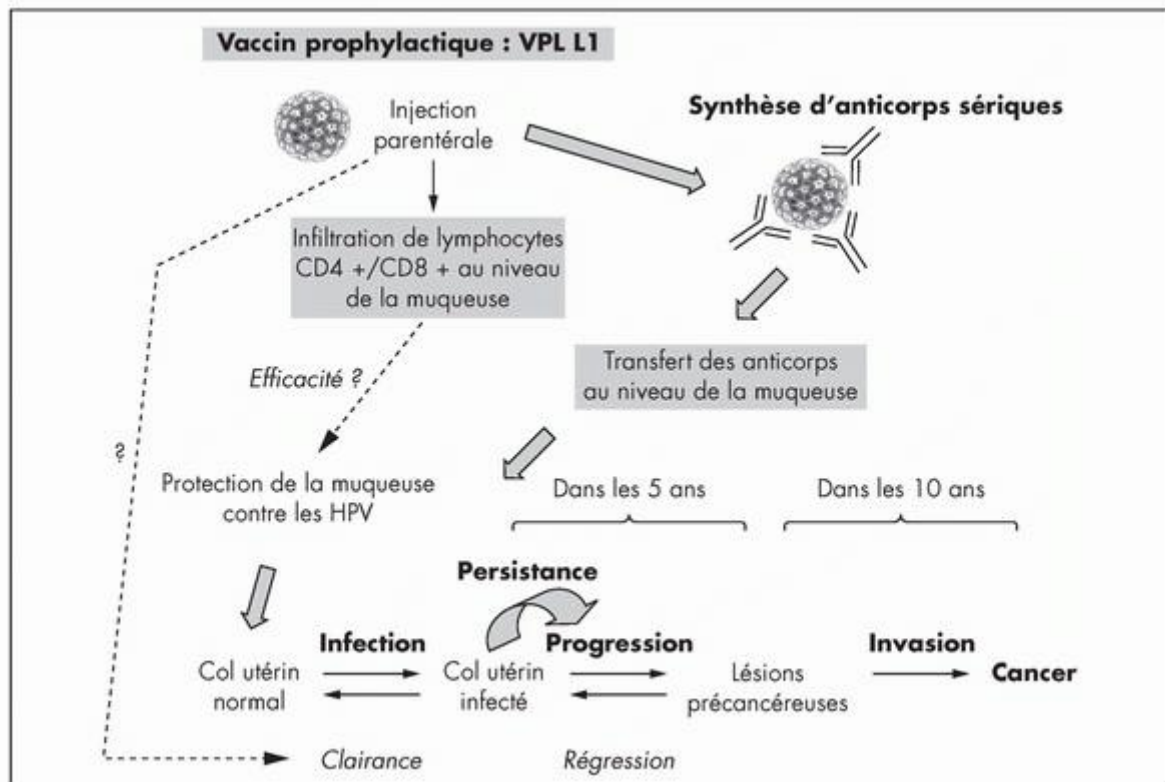


Figure 25.2 Approche vaccinale préventive et histoire naturelle de l'infection à HPV et du cancer du col

B Réponse immune de l'hôte

Le développement d'une réponse immune spécifique est nécessaire à la guérison spontanée ou induite par la vaccination. La réponse humorale se traduit par la synthèse d'anticorps, spécifiques de types, dirigés contre des épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2, détectables entre 4 mois et 5 ans après la première infection dans environ 50 à 80% des cas [25.12]. Cette réponse associe une synthèse locale d'immunoglobulines et une transsudation d'immunoglobulines depuis le plasma, permettant de retrouver *in situ* de fortes concentrations d'IgG et de faibles concentrations d'IgA-S (IgA sécrétoires) ainsi que de grandes quantités d'IL-10 [25.13]. La réponse immunitaire à médiation cellulaire est plus difficile à mettre en évidence. Cependant, il a été montré chez l'homme comme chez l'animal

que la régression des lésions de bas grade s'accompagnait d'un infiltrat de cellules T [25.14]. La réponse serait dirigée contre certaines protéines non structurales et on a trouvé une corrélation entre une réaction spécifique de type vis-à-vis de la protéine virale E7 et une régression spontanée de lésions intraépithéliales [25.15].

III Mécanisme d'oncogenèse

L'histoire naturelle de la carcinogenèse implique l'interaction complexe du virus et de l'hôte pour permettre la transition d'une infection vers un cancer.

Classiquement, on considérait que l'infection par un HPV était responsable, en cas de persistance virale, de lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL), qui pouvaient évoluer vers des lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL) puis vers un cancer [25.16]. Cependant, les données actuelles laissent penser que des cellules infectées par HPV peuvent évoluer directement vers des HSIL sans passer systématiquement par le stade LSIL.

A Mécanismes virologiques

L'élément essentiel du processus d'oncogenèse paraît associé à l'intégration du génome viral au sein du génome des cellules de l'hôte. Cette intégration va bloquer l'expression du gène *E2* et entraîner l'absence de répression des promoteurs des gènes *E6* et *E7*, ce qui conduit à une hyperexpression de ces deux gènes. Les deux protéines virales *E6* et *E7* sont capables de se lier respectivement aux protéines cellulaires p53 et pRb (protéine du rétinoblastome) et d'inactiver ainsi deux protéines essentielles dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose [25.17]. D'autres mécanismes d'immortalisation impliquent des mutations dans les gènes de facteurs de transcription ou encore l'activation d'une télomérase par la protéine *E6*.

B Échappement au système immunitaire

Les HPV tentent par différents mécanismes d'échapper au système immunitaire, cela expliquant la réponse immunitaire limitée et assez lente à apparaître par comparaison avec d'autres infections virales: faible antigénicité des particules virales, protéines non structurales des HPV exprimées à des niveaux plus faibles que celles d'autres virus, absence de lyse cellulaire ou d'inflammation lors de l'infection, absence d'ARN double brin lié au virus capable de déclencher une réponse immune innée [25.18], absence de phase virémique, et environnement plutôt anti-inflammatoire (sécrétion d'IL-10 et de TGF- β) [25.19]. De surcroît, le tractus génital de la femme est physiologiquement un mauvais site inducteur de réponses immunes. La glaire cervicale est pratiquement dépourvue d'IgA-S, immunoglobulines habituellement majoritaires au niveau des muqueuses [25.20]; enfin, il existe un défaut de présentation des antigènes. Ainsi, tous ces mécanismes concourent à limiter la réponse immunitaire, et en particulier la cytotoxicité cellulaire. Cet état immunitaire particulier va favoriser la persistance, les récurrences et la progression des infections génitales à HPV. Toutefois, comme cela a été dit, les fréquentes guérisons spontanées observées démontrent qu'un processus même imparfait est capable de bloquer l'infection virale, et ce fait a rendu légitime le développement de vaccins prophylactiques.

IV Approche vaccinale

Jusqu'à ce jour, seul le vaccin contre l'hépatite B avait démontré sa capacité à prévenir un processus cancéreux, en l'occurrence l'hépatocarcinome [25.21]. Le fait que les HPV représentent un facteur essentiel dans la genèse de plus de 99% des cancers du col permet d'envisager la prévention de ce cancer grâce à une vaccination. L'un des facteurs limitants réside dans le fait, d'une part qu'il existe plusieurs types oncogènes, et d'autre part que les anticorps neutralisants développés après une infection naturelle à HPV sont spécifiques de type. Heureusement près de 80% des cancers du col sont induits par quatre types d'HPV dits à haut risque (types 16, 18, 31, 45) et à lui seul l'HPV 16 serait à l'origine d'au moins 50% des tumeurs. Ainsi, un vaccin bivalent 16-18 a un taux de couverture théorique de 60 à 70% et un vaccin tétravalent dirigé contre les quatre types d'HPV cités un taux de couverture théorique de 80% des HPV impliqués dans les cancers du col. Les dernières études sur l'efficacité réelle des deux types de vaccins démontrent que le taux de couverture réel pourrait dépasser ces taux théoriques grâce à l'existence de protections croisées.

A Principe

La vaccination prophylactique a pour but d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants dirigés essentiellement contre la protéine de capsid L1 (voire L2) de l'HPV [25.22]. Ces anticorps doivent, pour agir, être présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions du col utérin avant la première exposition au virus (*fig. 25.2*). Jusqu'à ce jour, les vaccins antiviraux classiques actuellement développés utilisent des virus vivants atténués ou inactivés, voire des antigènes purifiés. Dans le cas d'un vaccin contre l'HPV, cette stratégie ne peut pas être envisagée, pour deux raisons: les cultures d'HPV sont très difficiles à réaliser et le génome viral contient des oncogènes (E6 et E7). Le risque d'une carcinogenèse induite par une vaccination ne saurait être pris alors que l'objectif est précisément de protéger contre un processus cancéreux. La principale approche choisie pour le développement d'un vaccin préventif repose sur l'utilisation de pseudoparticules virales ou VLP L1 (*virus-like-particles*). Cette approche a été envisagée à la suite de la découverte de la propriété que possède la protéine L1 des HPV de s'autoassembler successivement en pentamères (capsomères) puis en pseudoparticules virales de 72 capsomères lorsqu'elle est produite en grande quantité [25.23]. De plus ces VLP L1 possèdent une morphologie quasi identique à celle des virions et sont capables d'induire la production de hauts titres d'anticorps neutralisants contre des épitopes conformationnels du virus, plus élevés que ceux induits par une infection naturelle [25.24]. Les VLP L1 sont non infectieuses; elles sont produites à partir du gène *L1* introduit dans différents systèmes eucaryotes, levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou cellules d'insectes (*Spodoptera frugiperda* Sf-9 et *Trichoplusia ni* Hi-5) infectées par des baculovirus, pour leur faire exprimer la protéine de capsid. Le gène cloné dans le génome de ces vecteurs est exempt de séquences oncogènes d'HPV. Pour les premiers essais cliniques, le choix de la VLP L1 s'est donc imposé. Conduits initialement avec les VLP de l'HPV 16, ils ont été ensuite élargis à d'autres types.

B Premiers essais chez l'animal

Les papillomavirus étant des virus spécifiques d'espèce, il n'existe pas de modèle animal d'infection par le papillomavirus humain. Des infections expérimentales par des papillomavirus animaux ont apporté la preuve qu'il est possible d'induire une immunité protectrice par vaccination à l'aide de VLP L1 par voie parentérale [25.25]. De plus, le transfert passif d'IgG d'animaux immunisés par des VLP L1 à des animaux naïfs a montré que l'induction d'anticorps neutralisants était nécessaire et suffisante pour assurer une protection efficace [25.26]. Mais les papillomavirus animaux constituent des modèles imparfaits qui ne sont pas transposables à la prévention d'infections génitales humaines à HPV à l'aide de VLP L1. L'immunité naturelle anti-HPV reposant essentiellement sur la présence d'IgG provenant majoritairement du sérum par transsudation, le choix de la vaccination parentérale s'est donc imposé et elle a été testée avec succès chez l'animal après injection de VLP L1 d'HPV 16. Quant à la vaccination par voie orale [25.27] ou nasale [25.28], elle requiert des doses très importantes de VLP L1 et nécessite l'adjonction d'adjuvants [25.29]. Les VLP L1 semblent antigéniquement stables au niveau du tractus gastrointestinal et, de ce fait, on ne peut exclure dans l'avenir une administration *per os* compatible avec une vaccination de masse et une logistique simplifiée, plus adaptée aux pays en voie de développement [25.30].

C Essais vaccinaux chez l'homme par voie parentérale: des résultats prometteurs

Des essais cliniques de phase I/II ont été entrepris chez des sujets sains volontaires pour étudier la réponse immunitaire induite par les VLP L1 chez l'homme. Ils ont reçu soit un vaccin VLP L1 HPV 11 [25.31], soit un vaccin VLP L1 HPV 16 [25.32], par voie intramusculaire, à différents dosages et en présence ou non d'adjuvant. Ces essais ont permis de vérifier l'immunogénicité et la tolérance de ces vaccins. Koutsky *et al.* [25.33] ont publié les résultats d'un premier essai clinique en double aveugle du vaccin VLP L1 HPV 16. Dans cette étude, 2 392 jeunes femmes ont été sélectionnées par randomisation pour recevoir soit un placebo, soit 3 doses de 40 µg de vaccin VLP L1 HPV 16 selon un schéma d'administration à 0, 2 et 6 mois. Sur un suivi moyen de 17,4 mois après la vaccination, une infection persistante à HPV 16 est survenue chaque année chez 3,8% des femmes dans le groupe placebo contre 0% dans le groupe vacciné. De plus, dans le groupe placebo, on a noté 9 cas de CIN (néoplasie intracervicale) liés à la présence d'HPV 16. Cette étude a permis de vérifier que la vaccination permettait d'obtenir une réduction significative de l'incidence des infections et des CIN liées à HPV 16. Quant au vaccin VLP L1 HPV 11, des anticorps neutralisants dirigés contre HPV 11 ont été détectés dans le sérum des patientes vaccinées [25.34]. Des travaux plus récents portant sur les vaccins VLP L1 HPV 16 [25.35] et VLP L1 HPV 18 [25.36] ont étudié l'immunogénicité et la tolérance vis-à-vis de différentes doses de vaccins: les deux vaccins semblent bien tolérés, avec seulement quelques réactions locales au site d'injection, et sont très immunogènes pour des concentrations antigéniques assez faibles (10 µg par dose).

De larges essais initiés par le NIH (*National Institute of Health, Bethesda, USA*) et les laboratoires Merck et Glaxo-SmithKline (GSK) ont été effectués afin de vérifier l'efficacité des vaccins VLP L1, la possibilité de développer conjointement des

réponses dirigées contre différents génotypes en utilisant des vaccins VLP L1 multivalents et enfin d'estimer la durée de la protection à long terme ainsi que la réduction de l'incidence du cancer du col. Les HPV de génotype 16 et 18 étant impliqués à eux seuls dans 60 à 72% des cancers du col, il a semblé indispensable d'inclure ces deux génotypes dans les différents vaccins mis au point. Cependant, les laboratoires ont choisis deux approches différentes: le laboratoire GSK teste un vaccin VLP L1 bivalent (types 16 et 18), ciblant la protection contre le seul cancer du col, tandis que le laboratoire Merck/APMSD a choisi une approche utilisant un vaccin VLP L1 quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18), avec le double objectif de prévenir le cancer du col (HPV types 16 et 18) et les condylomes (les HPV types 6 et 11 seraient impliqués dans environ 90% des condylomes). Ces vaccins contiennent 20 à 40 µg d'antigène VLP L1 de chaque type et un adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium, seul ou avec associé au MPL (3-deacylated monophosphoryl lipid). Le vaccin quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) VLP L1 (Merck/APMSD) [25.37] de même que le vaccin bivalent (types 16, 18) VLP L1 (GSK) [25.38], actuellement en cours d'essais cliniques, se sont montrés généralement bien tolérés et hautement immunogènes, avec une efficacité respectivement de 88% et 94% en termes de protection contre l'infection à HPV 6/11/16/18 ou HPV 16/18, et une efficacité de 100% en termes de prévention des lésions dysplasiques de haut grade liées à HPV 16 ou HPV 18, sur un suivi respectivement de 36 et 54 mois (*tab. 25.1*). Pour les deux vaccins, une réaction croisée a été mise en évidence avec les génotypes 31 et 45, ce qui pourrait conduire à un taux de couverture théorique de 80% [25.38 , 25.39].

Par ailleurs, une réponse immunitaire à médiation cellulaire (prolifération de lymphocytes T CD4+ et CD8+) chez des patientes vaccinées par le vaccin VLP L1 HPV 16 a été montrée chez 40 à 55% des femmes [25.40]. Les travaux récents de Pinto *et al.* ont prouvé l'existence d'une réponse immunitaire cellulaire croisée avec les génotypes 18, 31 et 53 chez des femmes vaccinées par des VLP L1 HPV 16 [25.41]. Cependant, il reste à savoir si la réponse cellulaire est effectivement dirigée contre les cellules infectées par le papillomavirus et quelle est la persistance de cette immunité.

Tableau 25.1 Comparaison des vaccins prophylactiques HPV quadrivalent (Gardasil, Merck-APMSD) et bivalent (Cervarix, GSK)

Vaccin HPV	Gardasil (Merck, APMSD)	Cervarix (GSK)
Étude	Randomisée, double aveugle	Randomisée, double aveugle
Âge	16-23 ans	15-25 ans
Nombre de patientes	277 vaccinées versus 275 placebo	393 vaccinées versus 383 placebo
Antigènes	20 µg HPV 6 VLP L1 40 µg HPV 11 VLP L1 40 µg HPV 16 VLP L1 20 µg HPV 18 VLP L1	20 µg HPV 16 VLP L1 20µg HPV 18 VLP L1

Adjuvant(s)	225 µg hydroxyde d'aluminium	500 µg hydroxyde d'aluminium 50 µg 3-deacetylated monophosphoryl lipid (ASO4)
Schéma vaccinal	0-2-6 mois	0-1-6 mois
Durée du suivi	36 mois	54 mois
Titre d'anticorps spécifiques par rapport à l'infection naturelle (ratio)	HPV 6: 1,4 HPV 11: 1 HPV 16:34 HPV 18:2	HPV 16:17 HPV 18:14
Efficacité	88% de prévention des infections à HPV 16 et 18 100% de prévention des infections à HPV 6 et 11 100% de prévention des infections persistantes à HPV 6, 11, 16 et 18 100% de prévention des CIN	94% de prévention des infections à HPV 16 et 18 100% de prévention des infections persistantes à HPV 16 et 18 100% de prévention des CIN
Effets secondaires	Non significatifs	Non significatifs

D Stratégies vaccinales

Les vaccins anti-papillomavirus représentent un énorme espoir en termes de santé publique car ils sont susceptibles de prévenir efficacement le 2^e cancer de la femme et de réduire à la fois les coûts humains et de santé. Les premiers essais cliniques montrent l'efficacité de l'approche VLP L1 et la nécessité d'inclure dans un vaccin les différents génotypes à haut risque les plus fréquemment retrouvés (notamment les HPV 16 et 18).

1 Populations cibles

La transmission des papillomavirus étant essentiellement sexuelle, la vaccination doit donc intervenir avant l'âge des premiers rapports sexuels, c'est-à-dire vers 10-14 ans. Mais la vaccination d'enfants contre cette maladie sexuellement transmissible requiert l'autorisation parentérale. L'acceptation d'une telle vaccination par les parents n'est pas sans retentissement psychologique. Ainsi, pour être réellement efficace et ne pas créer de stigmates sociaux, un

programme d'éducation adapté est nécessaire. L'homme étant lui aussi porteur et vecteur d'HPV [25.42], le plus souvent de façon asymptomatique, il pourrait paraître judicieux de l'inclure dans un programme de vaccination. Cette vaccination des adolescents des deux sexes contre les HPV aurait également l'avantage de responsabiliser garçons et filles en termes de prévention des infections sexuellement transmissibles. Une approche statistique a estimé qu'avec un taux de couverture de 90%, une efficacité vaccinale de 75% et une immunité persistante sur 10 ans, la vaccination des deux sexes réduirait la prévalence d'un génotype donné de 45%, contre 30% en cas de vaccination des seules femmes [25.43]. Cependant, si on a pu démontrer que les hommes développent une réponse immunitaire contre le HPV après vaccination, on ne sait pas encore si ces anticorps induisent une protection. De plus, une approche coût-efficacité a montré en termes de QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) un surcoût considérable et déraisonnable de la vaccination des deux sexes [25.44]. Quant aux sujets immunodéprimés, particulièrement exposés au développement de cancer [25.45], leur vaccination pourrait être intéressante, mais on manque de données permettant d'évaluer la réponse postvaccinale dans ces populations par rapport à celle retrouvée chez les sujets sains.

2 Réponse immunitaire et schéma vaccinal

L'efficacité du vaccin VLP L1 est essentiellement jugée sur la présence d'anticorps neutralisants circulants et le niveau de protection conféré est corrélé au titre des anticorps spécifiques dans le sérum. L'équipe de Nardelli-Haefliger [25.46] a montré que la vaccination avec un vaccin VLP L1 était également à l'origine d'une réponse humorale au niveau des sécrétions cervicales, ce qui confirme l'importance du titre des anticorps sériques pour assurer la protection de la muqueuse génitale, sachant que la majorité des IgG présentes au niveau de la muqueuse génitale provient du plasma par transsudation. Les essais cliniques récents rapportent des titres élevés d'anticorps induits par la vaccination, avec une décroissance initiale relativement rapide, puis une phase pratiquement en plateau, ce qui laisserait présager une protection d'au moins 7 à 10 ans (*fig. 25.3*). Mais l'immunité à médiation cellulaire et les cellules mémoire sont susceptibles de jouer un rôle dans la protection au long cours même en l'absence d'anticorps sériques décelables, comme cela a été clairement démontré pour les vaccins contre les virus des hépatites A et B.

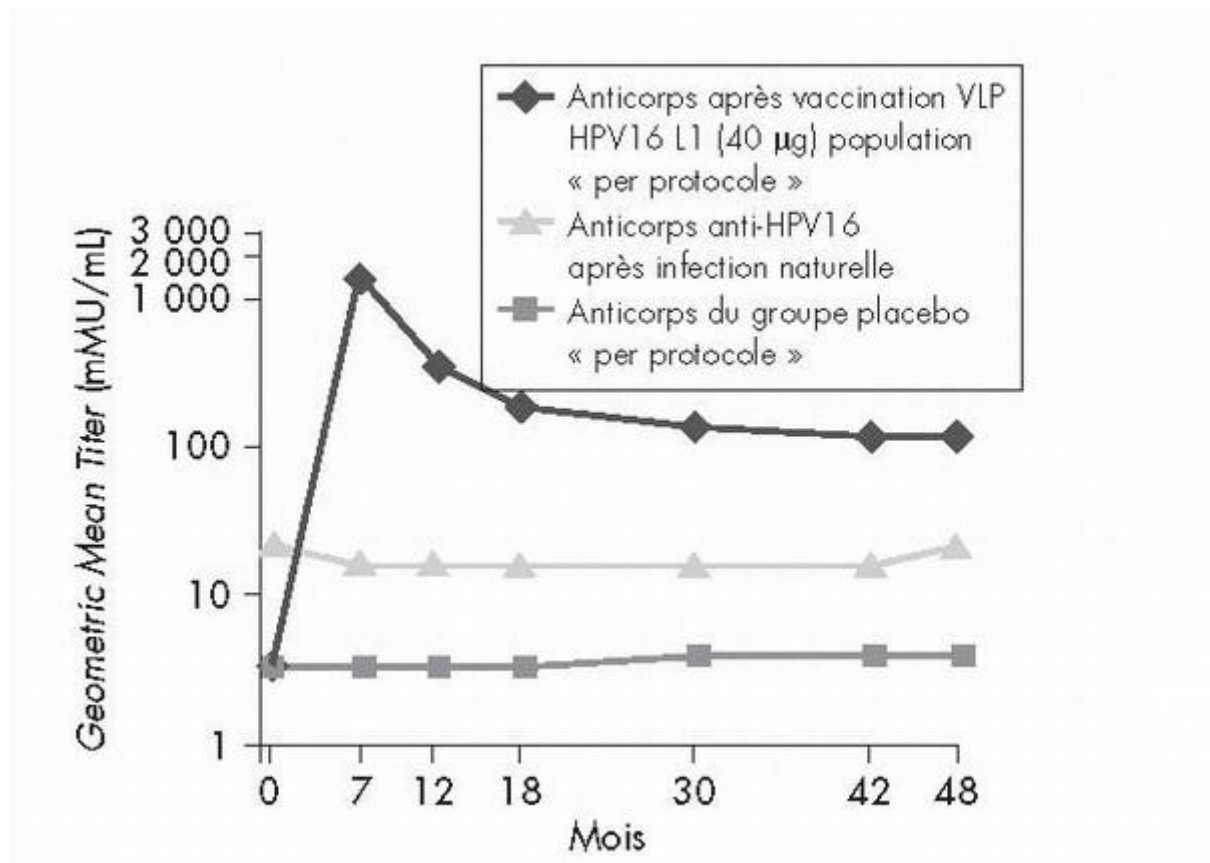


Figure 25.3 Réponse anticorps anti-HPV sur une période de 48 mois après vaccination par le vaccin VLP L1 HPV 16 selon un protocole à 3 injections, dit 0-2-6 mois (d'après Mao et al. [25.48])

Toutefois, en l'absence de données, on doit être prudent. Du fait que la réponse immune naturelle aux HPV est lente à apparaître et qu'elle est de faible intensité, différents auteurs considèrent que l'exposition à un HPV après vaccination aurait peu de chance d'être suivie d'une réactivation de la réponse immune, comme cela peut être le cas pour de nombreux autres virus [25.47]. La nécessité d'un rappel vaccinal est donc à envisager, mais un suivi dans le temps des cohortes vaccinées apportera peut-être une réponse concernant la durée de protection conférée et permettra de préciser les éventuels rappels anamnestiques induits par des contacts avec des HPV sauvages appartenant aux types contenus dans le vaccin. Enfin, ce suivi permettra de vérifier qu'il n'y a pas de substitution des types vaccinaux par d'autres types oncogènes.

3 Impact sur le dépistage

Dans la situation la plus favorable, avec une couverture vaccinale de plus de 90% et une efficacité vaccinale de 100% d'un vaccin VLP L1 HPV16 et 18, il subsisterait encore environ 20% de cancers du col dus à des génotypes différents des HPV 16, 18, 31 et 45. Même si cette approche vaccinale permet d'espérer une réduction très sensible du nombre de cancers du col, l'impact au niveau de la population demandera du temps, d'autant plus que les femmes ayant un âge au-delà de celui de la population cible choisi pour la vaccination

ne seront pas protégées et devront continuer à se faire dépister régulièrement, tout comme les vaccinées, le vaccin ne permettant pas de couvrir tous les génotypes. De ce fait, la vaccination anti-HPV ne saurait entraîner une remise en question du dépistage par frottis, associé ou non à la recherche de papillomavirus [25.49].

4 Vaccination dans les pays en voie de développement

Le cancer du col est une des premières causes de mortalité par cancer dans les pays en voie de développement, qui dans l'ensemble ne peuvent bénéficier d'un programme de dépistage. Par conséquent, il semble évident que les femmes de ces pays devraient pouvoir accéder à un programme de vaccination de masse. Cependant, les vaccins candidats actuellement développés ne semblent pas adaptés à ces régions, compte tenu des génotypes inclus, de leur coût de production et des exigences de conservation (respect de la chaîne du froid). Même si ce vaccin était accessible en termes de coût, il faudrait qu'il soit administrable en termes stratégiques puisque le schéma vaccinal anti-HPV ne coïncide pas avec les autres schémas vaccinaux (programme élargi de vaccination) [25.50]. Il subsiste donc de nombreuses difficultés à surmonter, en commençant par la vérification d'une efficacité durable avant d'envisager un élargissement de cette vaccination au niveau planétaire.

[Retour au début](#)

Conclusion

Des progrès majeurs ont été réalisés dans le domaine de la vaccination préventive contre les HPV ces dix dernières années. Les premiers essais cliniques des vaccins prophylactiques disponibles sont encourageants en termes d'efficacité et d'innocuité de ces vaccins chez l'homme. Cependant, le suivi des patients est encore trop limité dans le temps pour connaître la persistance d'une immunité humorale et cellulaire ainsi que la durée de la protection à long terme. La poursuite de ces études doit permettre d'optimiser le schéma vaccinal, de mieux définir la population cible à vacciner, et d'arrêter une stratégie tout en testant l'efficacité sur la prévention de l'infection mais aussi sur la diminution de l'incidence du cancer du col. Mais même si cette vaccination tient ses promesses, la poursuite du dépistage du cancer du col à l'aide de la technique des frottis, seule ou combinée à la recherche et au typage des HPV génitaux, est à envisager sur des décennies. Tant sur le plan fondamental que sous l'angle de la santé publique, la mise au point et l'évaluation de vaccins anticancéreux tel le vaccin papillomavirus est enthousiasmante et doit mobiliser toute la communauté médicale. En effet, ce vaccin bivalent (HPV 16 et 18) ou quadrivalent (HPV 6, 11, 16 et 18) est susceptible sur le plan théorique de prévenir à terme au niveau planétaire la quasi-totalité des cancers du col, cancer qui, rappelons-le, arrive en deuxième position parmi les cancers de la femme au plan mondial.

[Retour au début](#)

Bibliographie

- [25.1] Abma JC, Sonenstein FL. Sexual activity and contraceptive practices among teenagers in the United States, 1988 and 1995. *Vital Health Stat* 2001; 23: 1-79. Cité ici
- [25.2] Connor N, Catchpole M, Rogers PA, Macdonald N, Mc Garrigle C, Simms I et al. Sexually transmitted diseases among teenagers in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: R173-8. Cité ici
- [25.3] Bozon M. A quel âge les femmes et les hommes commencent-ils leur vie sexuelle? Comparaison mondiale et évolution récente. *Population et Sociétés* 2003: 391-2. Cité ici
- [25.4] Bosch FX. Épidémiologie des infections à HPV de type muqueux. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Éditions TEC & DOC, 2003: 335-57. Cité ici
- [25.5] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678-83. Cité ici
- [25.6] Dalstein V, Prétet JL, Mougin C. Histoire naturelle de l'infection à HPV muqueux. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Éditions TEC & DOC, 2003: 287-307. Cité ici
- [25.7] Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J, eds. *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*. Paris: Institut de veille sanitaire, 2003: 107-12. Cité ici
- [25.8] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer world-wide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9. Cité ici
- [25.9] Beby-Defaux A, Agius G. Papillomaviridae. In: Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, eds. *Traité de virologie médicale*. Paris: Estem, 2003: 267-73. Cité ici
- [25.10] De Villiers EM. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Rep* 2001; 12: 57-63. Cité ici
- [25.11] Bousarghin L, Touzé A, Sizaret PY, Coursaget P. Fixation, internalisation et trafic cellulaire des papillomavirus. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, eds. *Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale*. Paris: Éditions TEC & DOC, 2003: 25-34. Cité ici
- [25.12] Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-9. Cité ici
- [25.13] Mestecky J, Russel MW. Induction of mucosal immune responses in the

human genital tract. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27: 351-5. Cité ici

[25.14] Nicholls PK, Moore PF, Anderson DM, Moore RA, Parry NR, Gough GW et al. Regression of canine oral papillomas is associated with infiltration of CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Virology* 2001; 283: 31-9. Cité ici

[25.15] Höpfel R, Heim K, Christensen N, Zumbach K, Wieland U, Volgger B et al. Spontaneous regression of CIN and delayed type hypersensitivity to HPV-16 oncoprotein E7. *Lancet* 2000; 356: 1985-6. Cité ici

[25.16] Lowy DR, Howley PM. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields, Virology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2231-64. Cité ici

[25.17] Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem* 2004; 385: 671-82. Cité ici

[25.18] Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature* 2004; 4: 46-54. Cité ici

[25.19] Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 209-20. Cité ici

[25.20] Bouvet JP. Immunité des muqueuses. In: Mege JL, Revillard JP, Raoult D, eds. *Immunité et infection. Concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques*. Paris: Arnette, 1997: 27-38. Cité ici

[25.21] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9. Cité ici

[25.22] Schiller JT, Lowy DR. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer prevention. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier, 2004: 1259-65. Cité ici

[25.23] Hagensee M, Yaegashi N, Galloway D. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67: 315-22. Cité ici

[25.24] Rose RC, Reichmann RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994; 75: 2075-9. Cité ici

[25.25] Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-63. Cité ici

- [25.26] Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamma JK, Bell JA et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11553-7. Cité ici
- [25.27] Rose RC, Lane C, Wilson S, Suzich JA, Rybicki E, Williamson AL et al. Oral vaccination of mice with human papillomavirus virus-like particles induces systemic virus-neutralizing antibodies. *Vaccine* 1999; 17: 2129-35. Cité ici
- [25.28] Balmelli C, Roden R, Potts A, Schiller J, De Grandi P, Nardelli-Haeffliger D. Nasal immunization of mice with human papillomavirus type 16 virus-like particles elicits neutralizing antibodies in mucosal secretions. *J Virol*. 1998; 72: 8220-29. Cité ici
- [25.29] Dupuy C, Buzoni-Gatel D, Touze A, Bout D, Coursaget P. Nasal immunization of mice with human papillomavirus type 16 (HPV-16) virus-like particles or with the HPV-16 L1 gene elicits specific cytotoxic T lymphocytes in vaginal draining lymph nodes. *J Virol* 1999; 73: 9063-71. Cité ici
- [25.30] Roden RB, Ling M, Wu TC. Vaccination to prevent and treat cervical cancer. *Hum Pathol* 2004; 35: 971-82. Cité ici
- [25.31] Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA et al. A Phase I study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001; 183: 1485-93. Cité ici
- [25.32] Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92. Cité ici
- [25.33] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51. Cité ici
- [25.34] Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis* 2001; 184: 1183-6. Cité ici
- [25.35] Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA et al. Dose-ranging of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004; 22: 2943-52. Cité ici
- [25.36] Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 3004-7. Cité ici
- [25.37] Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al.

Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8. Cité ici

[25.38] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55. Cité ici

[25.39] Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types (PL 1-6). The 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 2006 september 1-7, Prague, Czech Republic. Cité ici

[25.40] Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT et al. Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *J Infect Dis* 2003; 188: 327-38. Cité ici

[25.41] Pinto LA, Viscidi R, Harro CD, Kemp TJ, García-Piñeres AJ, Trivett M et al. Cellular immune responses to HPV-18, -31, and -53 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *Virology* 2006; 353: 451-62. Cité ici

[25.42] Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-4. Cité ici

[25.43] Hughes JP, Garnett GP, Koutsky LA. The theoretical population level impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiol* 2002; 13: 631-9. Cité ici

[25.44] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1915-23. Cité ici

[25.45] Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, Diouf MB, Diop A, Toure P et al. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis* 2003; 188: 555-63. Cité ici

[25.46] Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 Virus-like particles. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1128-37. Cité ici

[25.47] Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccine. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 111-6. Cité ici

[25.48] Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown DM, Wiley D et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia:

a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27. Cité ici

[25.49] Denis F et al. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France. Paris: éditions John Libbey Eurotext 2006. Cité ici

[25.50] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nature Rev* 2004; 2: 343-7. Cité ici

Chapitre 26 Vaccins Antipalustres

Martin Danis

Dominique Mazier

Olivier Silvie

Points essentiels

Le paludisme est causé par des parasites du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre de moustiques infectés du genre *Anopheles*.

Parmi les 4 espèces infectant l'homme, *Plasmodium falciparum* est le plus pathogène, responsable d'environ 1 million de morts par an, essentiellement des enfants de moins de 5 ans en Afrique intertropicale. L'importance de la morbidité palustre, son retentissement sur l'économie des pays en développement, l'extension des résistances du parasite aux antipaludiques et les difficultés de la lutte antivectorielle militent pour la mise au point d'un vaccin.

Cependant, l'histoire naturelle de l'interaction hôte-parasite, avec la mise en place très progressive d'une immunité incomplète, instable puisqu'elle disparaît en l'absence de réinfections fréquentes, laisse mal augurer de la mise point d'une immunisation artificielle efficace.

Les approches pour la difficile élaboration d'un vaccin antipalustre sont multiples et ciblent soit les stades préérythrocytaires ou hépatiques du parasite, soit ses stades sanguins, soit le blocage de la transmission chez le moustique, ou encore ambitionnent une activité multistade. Il existe de multiples antigènes cibles et plusieurs candidats vaccins en développement, mais peu ont fait l'objet d'essais cliniques. Deux seulement ont été évalués dans des essais de phase III. Le premier d'entre eux, ciblé sur les stades préérythrocytaires et sanguins, le SPf66, s'est avéré finalement sans efficacité au terme de 4 essais de phase III. Le deuxième, vaccin préérythrocytaire, nommé «RTS,S», a été testé dans 2 essais de phase III et confère une protection de 30 à 70% selon l'âge des sujets inclus, protection qui, chez l'enfant, persiste au moins 18 mois. Le troisième, fondé sur une protéine de la phase érythrocytaire nommée «MSP3», détermine chez des volontaires une immunité cellulaire et des anticorps, probablement protecteurs car identiques à ceux observés chez des sujets naturellement immuns.

Les efforts faits pour une meilleure compréhension de l'immunité antipalustre et pour financer des essais sont toujours nécessaires pour mettre au point un vaccin efficace.

Le paludisme, une des maladies infectieuses les plus prévalentes et meurtrières dans le monde, avec la tuberculose et le Sida, est provoqué par un parasite protozoaire du genre Plasmodium, transmis par la piqûre de moustiques infectés du genre Anopheles. Quatre espèces infectent l'homme: Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale et P. malariae. Le paludisme est responsable de 350 à 550 millions d'accès et de 1 à 2 millions de décès chaque année [26.1]. Il sévit dans près de 100 pays, en zone tropicale ou subtropicale, et 40% de la

population mondiale vit en zone de transmission de *P. falciparum* et *P. vivax*. L'Afrique subsaharienne est le continent le plus concerné, avec 90% des cas et de la mortalité. La plupart des décès sont dus à *P. falciparum* et sont observés chez des enfants de moins de 5 ans, mais aussi chez des femmes enceintes [26.2 , 26.3]. Les voyageurs non immuns sont à risque à tout âge. Bien qu'il soit rarement responsable directement de décès, *P. vivax* détermine une morbidité importante en Asie et Amérique latine.

I Cycle évolutif du parasite *P. falciparum* et pathologie

Chez l'homme, le cycle (fig. 26.1) commence par l'injection de sporozoïtes de *Plasmodium*, lors du repas sanguin d'un moustique anophèle femelle infecté. Les sporozoïtes gagnent rapidement le foie et pénètrent dans des hépatocytes, où ils se divisent et deviennent des schizontes hépatiques. Cette phase de multiplication dans le foie dure environ 6 jours et se termine par la libération dans la circulation de milliers de mérozoïtes. Chaque mérozoïte peut pénétrer dans un érythrocyte où il va se multiplier pour donner un schizonte. Quarante-huit heures plus tard, le schizonte érythrocytaire mature fait éclater l'hématie et libère 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes envahissent des érythrocytes et sont à l'origine d'autres cycles de multiplication érythrocytaire. Certains se différencient en stades sexués, les gamétocytes, qui circulent dans le sang plusieurs dizaines de jours. Lorsque ces gamétocytes intraérythrocytaires sont ingérés par un moustique lors d'un repas sanguin, ils se transforment en gamètes mâles et femelles, dont l'union donne un œuf diploïde dans la cavité digestive du moustique. Cet œuf mobile (ookinète) pénètre dans la paroi de l'estomac du moustique et devient un oocyste dans lequel vont se différencier en 10-15 jours des milliers de sporozoïtes. Ces sporozoïtes vont migrer vers les glandes salivaires et pouvoir être inoculés à un nouvel individu.

Après la phase hépatique, préérythrocytaire, asymptomatique, c'est le cycle érythrocytaire de multiplication qui est responsable de la maladie. L'éclatement plus ou moins synchrone d'un grand nombre d'hématies parasitées détermine les symptômes habituels, dont la fièvre, l'anémie... Les complications graves (accès pernicieux) que sont le neuropaludisme, l'anémie profonde, la détresse respiratoire, ou une insuffisance rénale sont l'apanage de *P. falciparum*. Dans cette espèce, les hématies parasitées par les formes matures du parasite sont séquestrées dans les organes profonds du fait de leur capacité à cytoadhérer aux cellules endothéliales des veinules précapillaires. Le ralentissement circulatoire, les obstructions de microvaisseaux, les troubles métaboliques induits et la production en excès de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation sont responsables de complications sévères, parfois mortelles.

Dans la prise en charge thérapeutique et préventive du paludisme, la chloroquine est restée longtemps le médicament essentiel, mais les chimiorésistances de *P. falciparum* se sont répandues dans la plupart des pays tropicaux où elle était largement utilisée. Tous les antipaludiques, lorsqu'on les utilise seuls, se heurtent au même problème. La stratégie désormais préconisée au plan mondial fait appel à des bithérapies, associant deux antipaludiques à mode d'action différent, en particulier un dérivé de l'artémisinine. Le choix de la bonne association thérapeutique, inévitablement plus coûteuse, et d'une

formulation permettant un traitement facile fait l'objet de recherches. L'utilisation simultanée de méthodes de lutte contre les piqûres de moustiques (insecticides, moustiquaires imprégnées d'insecticides, répulsifs...) est largement développée. Cependant les programmes de lutte antipaludique fondés sur ces deux actions (diagnostic et traitement rapide par bithérapie, usage de moustiquaires imprégnées) se heurtent, dans les pays en développement, à des difficultés de mises en œuvre logistique et financière.

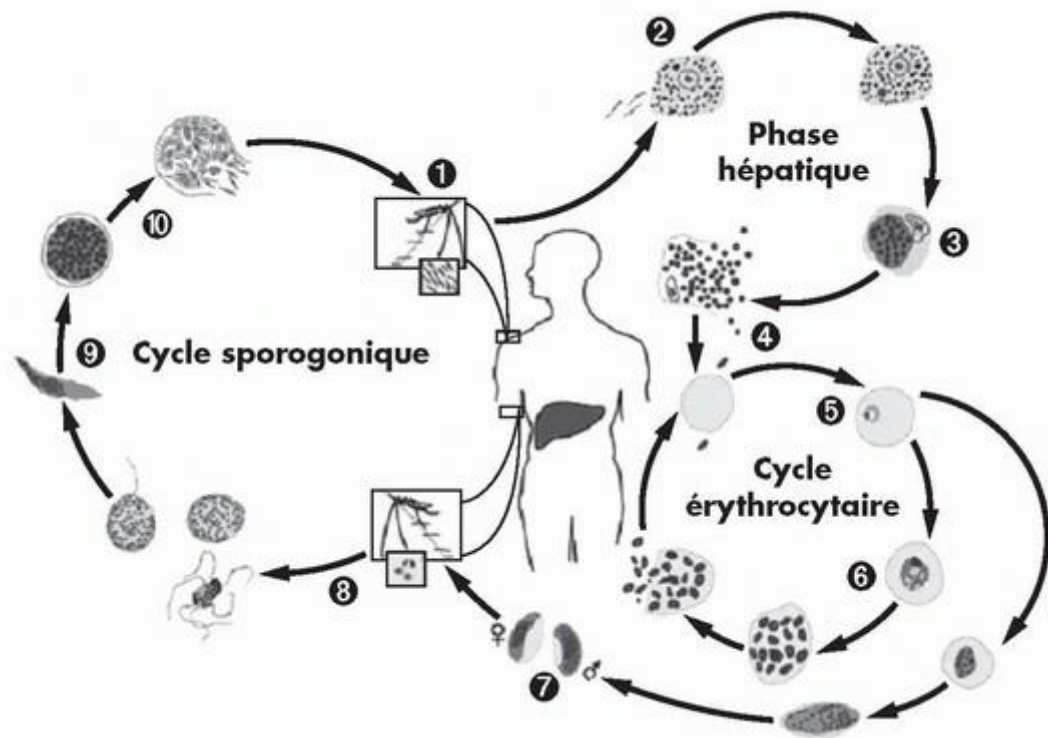


Figure 26.1 Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum* (d'après le CDC: www.cdc.gov/malaria/biology/life_cycle.htm). L'anophèle inocule des sporozoïtes dans la circulation sanguine de l'hôte (1). Ces sporozoïtes infectent les hépatocytes et se différencient en schizontes puis en mérozoïtes (2-4). Les mérozoïtes migrent ensuite dans la circulation sanguine et se multiplient dans les hématies (5-6). Certains parasites sanguins se différencient en formes sexuées, les gamétocytes (7). Les gamétocytes mâles (microgamètes) et femelles (macrogamètes) sont ingérés par un anophèle lors de son repas sanguin et, après une méiose, fécondent dans son estomac (8). Les zygotes résultant de cette fécondation et les formes mobiles asexuées résultantes (ookinètes) migrent dans la paroi intestinale du moustique et s'y développent en oocystes (9). A maturation, les oocystes éclatent et libèrent des milliers de sporozoïtes infectieux dans les glandes salivaires du moustique (10)

La disponibilité d'un vaccin efficace serait une arme supplémentaire pouvant apporter une amélioration significative dans cette lutte [26.4 , 26.5].

II Immunité antipalustre

Les infections plasmodiales multiples, dès la petite enfance dans les zones d'endémie stable, induisent une immunité non stérilisante qui confère une

protection contre les manifestations cliniques du paludisme, sans empêcher des réinfections et un portage intermittent du parasite. L'acquisition de cette semi-immunité naturelle, souvent appelée «prémunition», demande plusieurs années d'exposition et elle disparaît après quelques mois sans infection. Cette protection contre le «paludisme-maladie» est le résultat d'une immunité cellulaire et humorale complexe, liée à la fois aux stimulations par les divers stades du parasite et au polymorphisme antigénique des populations de *Plasmodium* circulant entre les anophèles et l'homme dans une zone d'endémie. On pense qu'elle a pour médiateur les anticorps dirigés contre les protéines parasitaires exprimées à la surface des hématies infectées et des mérozoïtes et/ou contre des «toxines» malariques. Des mécanismes d'inhibition cellulaire (monocytes, polynucléaires...) anticorps-dépendants aboutissant à la production de TNF α et de monoxyde d'azote, inhibant la multiplication érythrocytaire du parasite, sont également en cause. L'objectif des recherches vaccinales est donc d'identifier des antigènes capables d'induire cette protection, ou même de conférer une immunité stérilisante durable [26.4]. Malheureusement la co-infection paludisme-VIH, fréquente en Afrique subsaharienne, dont on pense maintenant qu'elle interagit défavorablement sur les deux infections [26.6], risque de poser un problème supplémentaire.

Il existe quatre principales stratégies pour le développement d'un vaccin antipalustre, selon le stade parasitaire qui est ciblé: vaccin préérythrocytaire (sporozoïtes et stades hépatiques), vaccin érythrocytaire (stades sanguins asexués), vaccin bloquant la transmission (gamétocytes, gamètes, ookinète), et vaccin multistade. S'il existe de nombreux candidats vaccins antipalustres, peu ont été testés dans des essais cliniques chez l'homme et la plupart concernent l'espèce *P. falciparum*.

III Vaccins préérythrocytaires

Beaucoup de recherches concernent cette cible, car un vaccin efficace bloquerait le cycle à sa phase initiale, empêchant les manifestations de la phase sanguine et interrompant la transmission. La réponse immune induite par un tel vaccin est due à des anticorps dirigés contre les antigènes de surface des sporozoïtes, anticorps qui bloquent l'invasion des hépatocytes, et à des réponses liées aux cellules T, CD4 $^{+}$ et CD8 $^{+}$, ciblées sur les hépatocytes infectés [26.7]. Chez l'homme, une réponse immunitaire efficace contre le sporozoïte a été démontrée par l'observation de volontaires vaccinés avec des sporozoïtes irradiés qui restaient protégés pendant 10 mois lors d'inoculations de sporozoïtes infectieux [26.8 , 26.9]. Comme l'utilisation de sporozoïtes irradiés à une large échelle est irréalisable, une approche par l'identification de sous-unités antigéniques du sporozoïte a été développée, en particulier avec la *Circum Sporozoïte Protein* (CSP). La CSP induit des anticorps protecteurs expérimentalement et plusieurs types de vaccins ont été produits par synthèse ou recombinaison.

Les premiers essais en 1986-1987 chez quelques volontaires ont été décevants [26.10 , 26.11] et une autre sous-unité, appelée «RTS,S», a été développée. Ce candidat vaccin, composé à partir de la CSP, comprend la séquence centrale répétée (R), les épitopes majeurs des cellules T (T), fusionnés avec l'antigène de

surface du virus de l'hépatite B (S), coexprimés dans une levure et associés à un adjuvant (AS02). En phase I/II, le RTS,S/AS02 montrait une efficacité de 41% [26.12], et dans un premier essai de phase III chez des adultes partiellement immuns en Gambie, après 3 injections, l'efficacité globale à 15 semaines était de 34% (71% pendant les 9 premières semaines postvaccinales, mais de 0% pendant les 6 dernières semaines [26.13]. Une nouvelle étude contrôlée en double insu chez 2 274 enfants de 1 à 4 ans au Mozambique montrait une efficacité pour éviter la survenue d'un premier épisode d'accès palustre de 30%. À la fin des 6 premiers mois de suivi, la prévalence de *P. falciparum* était de 37% plus basse dans le groupe vacciné et simultanément l'efficacité pour éviter un accès grave était de 57,7%, mais avec un large intervalle de confiance [26.14]. Un suivi plus prolongé en simple insu a été réalisé sur cette même cohorte et l'efficacité vaccinale chez ces enfants sur une période de 21 mois était de 35,5% (prévalence de *P. falciparum* de 29% plus basse que dans le groupe contrôle). De plus, l'efficacité vaccinale pour les accès graves restait significative (48,6%) [26.15]. Cette protection partielle, chez des enfants vivant en zone d'endémie, persistant pendant au moins 18 mois, est encourageante. Cependant, l'apparition du parasite dans le sang des sujets ayant pourtant des anticorps et des cellules T activées contre la CSP montre que certains sporozoïtes, sans doute en nombre plus faible ou de pathogénicité différente, survivent à cette immunisation et que des progrès restent à faire [26.16].

D'autres vaccins peptidiques ont été simultanément développés, ciblant la CSP de *P. falciparum*. Parmi eux, un polyoxime synthétique [26.17] et un long peptide [26.18] ont été capables d'induire un fort taux d'anticorps et des réponses cellulaires T au cours d'essais de phase I de tolérance et d'immunogénicité, mais leur efficacité vaccinale sur le terrain reste à démontrer. Des vaccins ADN fondés sur la CSP ont également été développés et les premiers tests montrent des bonnes réponses T cellulaires mais faibles pour les anticorps [26.19]. Des vaccins préérythrocytaires ciblant des antigènes autres que la CSP sont également étudiés, mais sans que l'on dispose d'essai clinique. Ils ciblent des antigènes du stade hépatique de *P. falciparum* tels que LSA1 (*Liver Stage Antigen 1*) [26.20] et LSA3, qui a permis d'obtenir une immunité protectrice stérilisante chez des chimpanzés [26.21]. De plus les antigènes préérythrocytaires sont considérés comme étant des composants essentiels, incontournables dans la stratégie des vaccins multistades [26.22].

IV Vaccins de stades sanguins

Les vaccins dirigés contre les stades sanguins sont destinés à réduire les manifestations cliniques en limitant la multiplication des parasites dans les hématies sans empêcher l'infection. Ils devraient agir en induisant des anticorps dirigés soit contre les protéines de surface du mérozoïte (MSP), soit contre les protéines parasitaires exprimées à la surface des hématies infectées (EMP, RESA), ou bien encore en induisant des anticorps antitoxine malarique [26.23]. Des réponses cellulaires T CD4+ sont nécessaires pour rendre efficace les réponses anticorps. De nombreux antigènes de stade sanguin ont été étudiés mais seulement trois sont développés: les protéines de surface du mérozoïte, MSP1 et MSP3, et un antigène de la membrane apicale, AMA1. Tous sont très polymorphes, ce qui complique l'élaboration d'un vaccin efficace. MSP1, seul

ou associé à MSP2 ou à d'autres antigènes de stade sanguin, fait toujours l'objet d'essais chez l'animal ou en phase I chez l'homme [26.24]. La combinaison la plus avancée comprend trois protéines de stade sanguin, MSP1, MSP2 et un antigène de surface de l'érythrocyte infecté par un stade jeune du parasite (RESA). Un essai de phase I-IIb, mené en Papouasie-Nouvelle Guinée, a montré son efficacité mais aussi sa capacité à sélectionner les parasites ne portant pas l'allèle présent dans le vaccin [26.25]. Un vaccin fondé sur l'antigène MSP3 est particulièrement prometteur: il induit une protection cellulaire anticorps-dépendante et détermine la production d'anticorps semblables à ceux présents dans le sérum de sujets semi-immuns vivants en zone d'endémie. Un essai de phase I a fait l'objet de plusieurs publications montrant une tolérance satisfaisante et une immunité protectrice expérimentale [26.26 , 26.27].

V Vaccins bloquant la transmission

Ces vaccins administrés à l'homme sont censés empêcher la maturation des gamétocytes chez le moustique, donc arrêter la transmission du paludisme. Vaccins «altruistes», ils ne protègent pas directement le sujet vacciné, mais administrés à toute la population dans une zone d'endémie, ils auraient un rôle épidémiologique majeur. S'ils peuvent être associés à des vaccins préérythrocytaires et de stade sanguin, ils limiteraient l'émergence de parasites résistants aux autres composants du vaccin [26.28]. L'immunité bloquant la transmission relève d'anticorps agissant dans l'intestin du moustique sur les antigènes de surface des gamétocytes mâles et femelles, empêchant la fécondation, ou bien sur les antigènes de surface de l'ookinète, empêchant la formation de l'oocyste. Les principaux antigènes cibles identifiés sont, pour *P. falciparum*, ceux agissant sur l'ookinète, Pfs25 et, pour *P. vivax*, Pvs25H. Des études expérimentales favorables et des premiers tests chez l'homme sont en cours avec Pfs25 [26.28 , 26.29] et Pvs25H, initiant une première tentative de vaccination contre *P. vivax* [26.30].

VI Vaccins «multistades»

Les combinaisons d'antigènes issues des divers stades évolutifs du *Plasmodium* sont préconisées pour parer à la variabilité antigénique du parasite et aux réponses immunes HLA restreintes. Le premier vaccin antipalustre multistade, le SPf66, était un peptide de synthèse associant une partie de la CSP et trois antigènes de stades sanguins, dont MSP1. Les premiers essais en Amérique du Sud étaient encourageants [26.31] mais deux grandes études de phase III en Afrique et une en Asie du Sud-Est [26.32] ont montré une inactivité quasi totale. Des vaccins ADN multistades sont également en développement [26.22], utilisant soit un ADN seul, soit en association à une protéine recombinante comme adjuvant et à un virus recombinant comme *booster*. Ces vaccins multistades, associant cinq antigènes ou plus préérythrocytaires et des antigènes de stades sanguins, sont considérés comme nécessaires pour immuniser contre un parasite aussi complexe que le *Plasmodium*. Cependant, certains essais ajoutant un antigène de stade sanguin (TRAP) au RTS,S n'ont montré aucune efficacité supplémentaire [26.23], voire ont fait perdre le caractère vaccinant.

Retour au début

Conclusion

La lutte contre le paludisme dans les zones d'endémie, comme sa prévention chez les voyageurs intégreront probablement à moyen terme une vaccination en complément des autres mesures qui resteront indispensables : lutte antivectorielle, traitement rapide des accès. Près d'une vingtaine d'essais cliniques de candidats vaccins sont en cours depuis 2000 ou vont commencer. On peut remarquer que de 1987, où les premières tentatives utilisant des vaccins synthétiques ou recombinants ont été publiées, à 2007, les avancées ont été limitées et les essais lents à se mettre en place. Depuis 2000, des financements nouveaux ont été trouvés, des partenariats public-privé développés, en particulier grâce à des actions du type «Malaria Vaccine Initiative» et «Malaria Vaccine Technology Roadmap», largement dotées par la Fondation Bill et Melinda Gates. On peut espérer que parmi les 2 ou 3 candidats prometteurs, l'un ou l'autre sera disponible dans 5 à 10 ans. La recherche doit se poursuivre et les plateformes d'essais clinique en zone tropicale doivent se renforcer [26.4].

Retour au début

Bibliographie

[26.1] World Health Organization. Roll Back Malaria. World malaria report 2005: <http://rbm.who.int/wmr2005/> (connexion décembre 2006). Cité ici

[26.2] Guerra CA, Snow RW, Hay SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol* 2006; 22: 353-8. Cité ici

[26.3] Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SL. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005; 434: 214-7. Cité ici

[26.4] Anonyme. Editorial. Developing country trialists are key for malaria vaccine goals. *Lancet* 2006; 368: 2185. Cité ici

[26.5] Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L. Vaccins contre le paludisme: perspectives et réalité. *Med Mal Infect* 2006; 36: 414-22. Cité ici

[26.6] Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in Sub-Saharan Africa. *Science* 2006; 314: 1603-6. Cité ici

[26.7] Hoffman SL, Doolan DL. Malaria vaccines targeting infected hepatocytes. *Nat Med* 2000; 6: 1218-9. Cité ici

[26.8] Edelman R, Hoffman SL, Davis JR, Beier M, Sztein MB, Losonsky G et al. Long-term persistence of sterile immunity in a volunteer immunized with X-irradiated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 1993; 168: 1066-70. Cité ici

[26.9] Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002; 185: 1155-64. Cité ici

[26.10] Ballou WR, Hoffman SL, Sherwood JA, Hollingdale MR, Neva FA, Hockmeyer WT et al. Safety and efficacy of a recombinant DNA *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. *Lancet* 1987; 1: 1277-81. Cité ici

[26.11] Herrington DA, Clyde DF, Losonsky G, Cortesia M, Murphy JR, Davis J et al. Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Nature* 1987; 328: 257-9. Cité ici

[26.12] Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T et al. Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183: 640-7. Cité ici

[26.13] Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1927-34. Cité ici

[26.14] Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J et al. Efficacy of RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1411-20. Cité ici

[26.15] Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P et al. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 336: 2012-8. Cité ici

[26.16] Snounou G, Grüner AC, Müller-Graf CDM, Mazier D, Renia L. The *Plasmodium* sporozoite survives RTS,S vaccination. *Trends Parasitol* 2005; 21: 456-61. Cité ici

[26.17] Nardin EH, Calvo-Calle JM, Oliveira GA, Nussenzweig RS, Schneider M et al. A totally synthetic polyoxime malaria vaccine containing *Plasmodium falciparum* B cell and universal T cell epitopes elicits immune responses in volunteers of diverse HLA types. *J Immunol* 2001; 166: 481-9. Cité ici

[26.18] Lopez JA, Weilenman C, Audran R, Roggero MA, Bonelo A, Tiercy JM et al. A synthetic malaria vaccine elicits a potent CD8(+) and CD4(+) T lymphocyte immune response in humans. Implications for vaccination strategies. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1989-98. Cité ici

[26.19] Wang R, Epstein J, Baraceros FM, Gorak EJ, Charoenvit Y, Carucci DJ et al. Induction of CD4(+) T cell-dependent CD8(+) type 1 responses in humans by a malaria DNA vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10817-22. Cité ici

[26.20] Kurtis JD, Hollingdale MR, Luty AJ, Lanar DE, Krzych U, Duffy PE. Pre-erythrocytic immunity to *Plasmodium falciparum*: the case for an LSA-1 vaccine. *Trends Parasitol* 2001; 17: 219-23. Cité ici

[26.21] Daubersies P, Thomas AW, Millet P, Brahimi K, Langermans JA, Ollomo B et al. Protection against *Plasmodium falciparum* malaria in chimpanzees by immunization with the conserved pre-erythrocytic liver-stage antigen 3. *Nat Med* 2000; 6: 1258-63. Cité ici

[26.22] Doolan DL, Hoffman SL. DNA-based vaccines against malaria: status and promise of the Multi-Stage Malaria DNA Vaccine Operation. *Int J Parasitol* 2001; 31: 753-62. Cité ici

[26.23] Anders RF, Saul A. Malaria vaccines. *Parasitol Today* 2000; 16: 444-7. Cité ici

[26.24] Singh S, Miura K, Zhou H, Muratova O, Keegan B, Miles A et al. Immunity to recombinant *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 1 (MSP1): protection in *Aotus nancymai* monkeys strongly correlates with anti-MSP1 antibody titer and in vitro parasite-inhibitory activity. *Infect Immun* 2006; 74: 4573-80. Cité ici

[26.25] Genton B, Betuela I, Felger I, Al-Yaman F, Anders RF, Saul A et al. A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces *Plasmodium falciparum* density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. *J Infect Dis* 2002; 185: 820-7. Cité ici

[26.26] Audran R, Cachat M, Lurati F, Soe S, Leroy O, Corradin G et al. Phase I malaria vaccine trial with a long synthetic peptide derived from the merozoite surface protein 3 antigen. *Infect Immun* 2005; 73: 8017-26. Cité ici

[26.27] Druihle P, Spertini F, Soesoe D, Corradin G, Mejia P, Singh S et al. A malaria vaccine that elicits in human antibodies able to kill *Plasmodium falciparum*. *PLoS Med* 2005; 2: e344. Cité ici

[26.28] Carter R. Transmission blocking malaria vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2309-14. Cité ici

[26.29] Kubler-Kielb J, Majadly F, Wu Y, Narum DL, Guo C, Miller LH et al. Long-lasting and transmission-blocking activity of antibodies to *Plasmodium falciparum* elicited in mice by protein conjugates of Pfs25. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (1): 293-8. Cité ici

[26.30] Malkin EM, Durbin AP, Diemert DJ, Sattabongkot J, Wu Y, Miura K et al. Phase 1 vaccine trial of Pvs25H: a transmission blocking vaccine for *Plasmodium vivax* malaria. *Vaccine* 2005; 23: 3131-8. Cité ici

[26.31] Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzman F, Romero P et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988; 332: 158-61. Cité ici

[26.32] Nosten F, Luxemburger C, Kyle DE, Ballou WR, Wittes J, Wah E et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in northwestern Thailand. Shoklo SPf66 Malaria Vaccine Trial Group. Lancet 1996; 348: 701-7. Cité ici

Chapitre 27 Perspectives Vaccinales Contre le VIH

Dominique Salmon-Céron

Points essentiels

La découverte d'un vaccin contre le VIH est l'une des plus grandes urgences en santé publique. Les programmes de prévention et les antirétroviraux, très coûteux et non dénués d'effets secondaires, ne sont disponibles que pour une minorité de ceux qui en ont besoin. La mise au point d'un vaccin contre le VIH est la stratégie la plus prometteuse pour inverser le cours de l'épidémie mais reste confrontée à d'importantes difficultés.

Le principal problème du VIH est qu'il pénètre rapidement dans l'organisme et s'intègre après quelques heures dans le génome humain. La variabilité du virus constitue un autre obstacle considérable. Le groupe M, largement prépondérant, est divisé en plus de 22 sous-types, distribués dans les différentes régions du monde, et les recombinaisons entre sous-types sont très fréquentes. Enfin, l'infection par le VIH induit de fortes réponses immunes initiales, à la fois humorales et cellulaires, qui n'empêchent pas l'infection de progresser, ce qui rend difficile de déterminer les mécanismes de protection.

Les approches vaccinales actuelles visent à stimuler l'immunité cellulaire anti-VIH. Il existe en effet une corrélation entre le contrôle de la charge virale après la primo-infection et l'apparition des cellules cytotoxiques anti-VIH, et une déplétion en cellules CD8⁺ cytotoxiques ne permet plus aux animaux de contrôler leur charge virale après la primo-infection. De plus, il est actuellement très difficile d'induire des anticorps neutralisants larges capables de neutraliser les VIH de différents sous-types et, de ce fait, la plupart des essais cliniques actuels ont pour objectif d'induire des réponses CD8⁺ anti-VIH chez l'homme.

Les candidats vaccins induisant une immunité cellulaire sont essentiellement des vaccins vivants recombinants. Ils sont construits à partir d'un micro-organisme vivant (virus ou bactérie), inoffensif pour l'homme, dans lequel sont insérés un ou plusieurs gènes du virus VIH. Ces vecteurs expriment lors de leur réplication des protéines du VIH. Parmi les différents vecteurs étudiés, les adénovirus recombinants rendus défectifs par mutations et délétions sont les vecteurs viraux les plus immunogènes. Ils induisent des réponses CD8⁺ chez environ 70% des volontaires, avec des réponses cependant réduites chez les sujets ayant eu une infection antérieure, donc une immunité contre les adénovirus. Les poxvirus recombinants (virus de la vaccine atténués, ou canarypox, virus de la vaccine des oiseaux) ont été également très étudiés. Cependant s'ils induisent des réponses cellulaires puissantes chez le macaque, les réponses induites chez l'homme sont actuellement moindres. Le vecteur rougeole recombinant semble également très prometteur. Plusieurs de ces candidats sont actuellement testés dans des essais d'efficacité, de phase III, menés chez le volontaire sain. Ils ont pour objectif de tester l'hypothèse qu'un vaccin induisant des réponses de type cellulaire est capable d'atténuer la maladie (réduire la charge virale VIH chez les sujets vaccinés infectés par rapport aux sujets non vaccinés) même s'il ne peut protéger contre l'infection.

D'autres approches (ADN *nu*, lipopeptides) se sont également montrées capables, à un degré moindre, d'induire ce type de réponses. L'approche «lipopeptides» repose sur l'utilisation de peptides du VIH liés de façon covalente à une queue lipidique. L'approche «ADN *nu*» consiste à injecter des fragments d'ADN correspondant à une partie des gènes du VIH. Ces fragments sont capables de faire fabriquer par l'organisme des peptides viraux en utilisant le mécanisme cellulaire normal. Enfin, l'approche humorale, jusqu'à présent décevante, se tourne vers une recherche plus fondamentale, visant à parfaitement connaître la structure cristalline de la gp 120 et à identifier des anticorps monoclonaux qui neutralisent les virus VIH-1 de façon large.

En conclusion, des espoirs tangibles se font jour depuis quelques années car s'il n'est toujours pas possible d'induire une protection par un vaccin contre une infection par le VIH, les modèles animaux montrent que des vaccins qui induisent une immunité cellulaire sont capables de réduire la charge virale et de différer la maladie chez les animaux vaccinés. Un consortium international a récemment été créé permettant le partage rapide des résultats scientifiques et les crédits de recherche se sont considérablement accrus. On pense aujourd'hui que plusieurs étapes seront nécessaires pour parvenir à mettre au point un vaccin, qui ne serait dans une première étape qu'un «semi-vaccin», protégeant contre la maladie et non contre l'infection. Une des questions fondamentales reste de savoir si l'efficacité d'un tel vaccin aura un impact en termes épidémiologiques.

La découverte d'un vaccin contre le VIH reste l'une des plus grandes urgences en santé publique et l'on estimait qu'à la fin de l'année 2006, plus de 39,5 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde. L'incidence continue à croître dans de nombreux pays, en particulier dans certains pays d'Afrique subsaharienne, en Europe de l'Est et en Chine [27.1]. Chaque jour surviennent plus de 14 000 nouvelles infections, dont 90% dans les pays en voie de développement, et plus de 20 millions de personnes sont décédées du Sida.

Les efforts de prévention et l'accès aux traitements antirétroviraux se sont cependant intensifiés depuis ces cinq dernières années. Les programmes de prévention ont entraîné un changement des comportements, associés à une réduction de la prévalence dans plusieurs pays d'Afrique saharienne (Kenya, Zimbabwe, Burkina-Faso). Entre 2001 et 2005, grâce à la mise en place du Fonds mondial d'accès aux traitements, le nombre de personnes sous antirétroviraux est passé de 24 000 à 1,5 million environ [27.1].

Malgré tout, ces programmes de prévention ne touchent qu'une minorité de ceux qui en ont besoin et l'on sait que les antirétroviraux sont incomplètement efficaces à long terme, restent très coûteux et non dénués d'effets secondaires.

Ainsi la mise au point d'un vaccin contre le VIH reste-elle la stratégie la plus prometteuse pour prévenir les nouvelles infections et inverser le cours de l'épidémie ! Cependant, si nous entrons en 2008 dans la troisième décennie de la recherche vaccinale, celle-ci reste confrontée à d'importantes difficultés. Des espoirs tangibles se font jour depuis quelques années car s'il n'est toujours pas possible d'induire une protection par un vaccin contre une infection par le VIH, les modèles animaux montrent que des vaccins qui induisent une immunité

cellulaire sont capables de réduire la charge virale et de différer la maladie chez les animaux vaccinés. Un consortium international a récemment été créé permettant le partage rapide des résultats scientifiques et les crédits de recherche se sont considérablement accrus. On pense aujourd'hui que plusieurs étapes seront nécessaires pour parvenir à mettre au point un vaccin, qui sera dans une première étape un «semi-vaccin», protégeant contre la maladie et non contre l'infection.

I Défis de la recherche vaccinale contre le VIH

La recherche vaccinale contre le VIH est confrontée à plusieurs difficultés spécifiques qui n'existent pas avec d'autres pathogènes et font douter certains chercheurs de jamais réussir à mettre au point un vaccin protecteur.

A Biologie spécifique du VIH

Le principal problème du VIH est qu'il est responsable d'une infection chronique. Dans une telle situation, seul le vaccin contre le virus de la varicelle, vaccin vivant atténué, s'est montré protecteur. Cela n'est pas applicable avec le VIH, qui pénètre rapidement dans l'organisme et s'intègre après quelques heures dans le génome cellulaire; il faudrait imaginer un vaccin qui induise des réponses immunes très fortes et persistantes au site muqueux d'entrée du virus pour prévenir l'infection ou détruire les premières cellules infectées.

Or dès le début de l'infection, le virus en se multipliant dans le système immunitaire commence à le détruire, entraînant une destruction massive des cellules CD4⁺ du tube digestif dès les premières semaines de l'infection [27.2]. Par ailleurs, plusieurs protéines virales telles que les protéines *tat*, *nef* et même *env* exercent des effets immunosuppresseurs sur les cellules non infectées.

B Variabilité du VIH

La variabilité du virus constitue un obstacle considérable à la mise au point d'un vaccin. L'analyse phylogénétique des séquences de l'enveloppe a montré qu'il existait plusieurs virus à l'origine de l'épidémie actuelle: le VIH-1, d'une part, avec un groupe majeur M et des groupes mineurs N et O, et le VIH-2, d'autre part. Le groupe M, largement prépondérant, est actuellement divisé en plus de 22 «formes» ou clades, distribués de façon inhomogène dans les différentes régions du monde (fig. 27.1). Onze de ces clades sont désignés comme des sous-types (A-D, F-H, J-K). Par ailleurs, les recombinaisons entre sous-types sont très fréquentes, dues à des infections par deux sous-types différents chez un même individu. Dans certaines régions du monde, ces sous-types recombinants sont largement prédominants par rapport aux sous-types purs [27.3].

Cependant, si le problème de la variabilité n'était que celui de la variabilité intersous-types, on pourrait imaginer de faire un vaccin contre une vingtaine de sous-types. L'obstacle majeur est celui de la variabilité intra-sous-types, plusieurs dizaines de souches de clades B circulant par exemple dans un pays comme la France. Ces sous-types diffèrent d'environ 25% dans leurs séquences du gène de l'enveloppe *env* et d'environ 15% dans leurs séquences *gag*.

Une grande partie de la variabilité est portée par la boucle V3, boucle de la

protéine d'enveloppe la plus exposée à la surface du virus et cible des anticorps neutralisants après infection par le VIH (fig. 27.2). De ce fait, les anticorps obtenus après immunisation avec la protéine d'enveloppe ne peuvent neutraliser qu'un nombre très limité de virus. À l'inverse, les réponses immunes cellulaires obtenues après infection naturelle ou vaccination sont généralement plus larges que les réponses humorales et parfois croisées entre les sous-types bien que prépondérantes contre le sous-type qui a servi à l'immunisation [27.4 , 27.5].

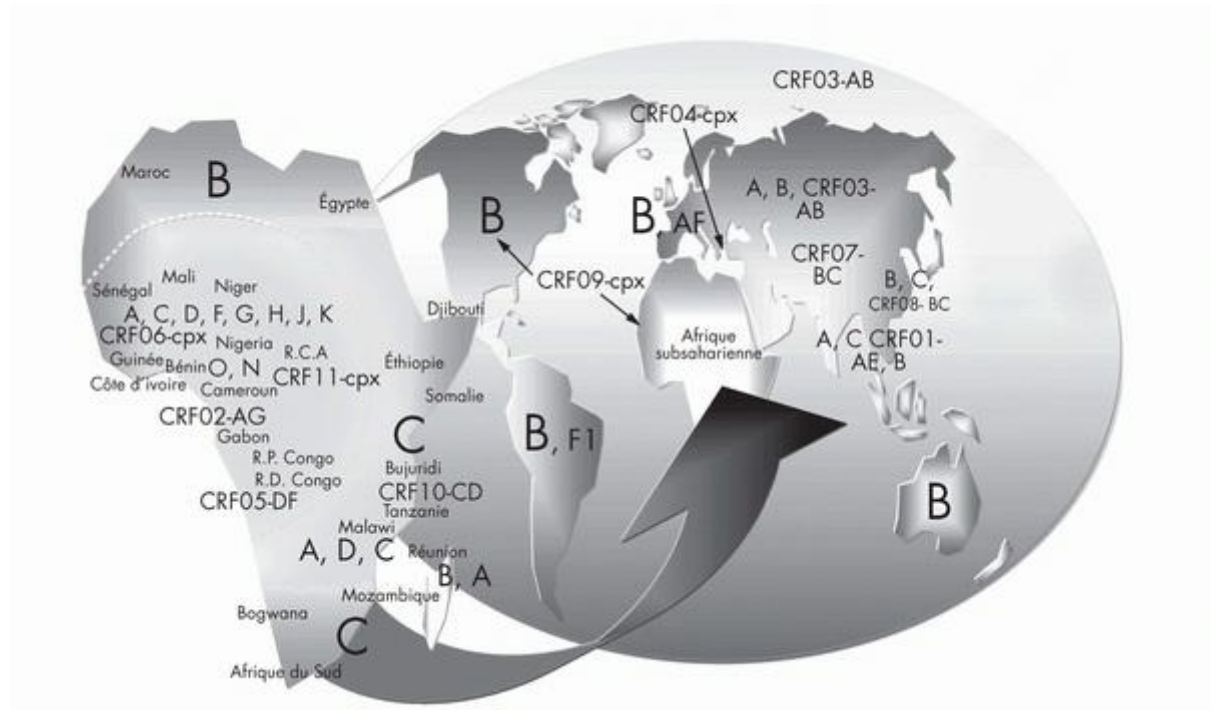


Figure 27.1 Distribution mondiale des sous-types et virus recombinants

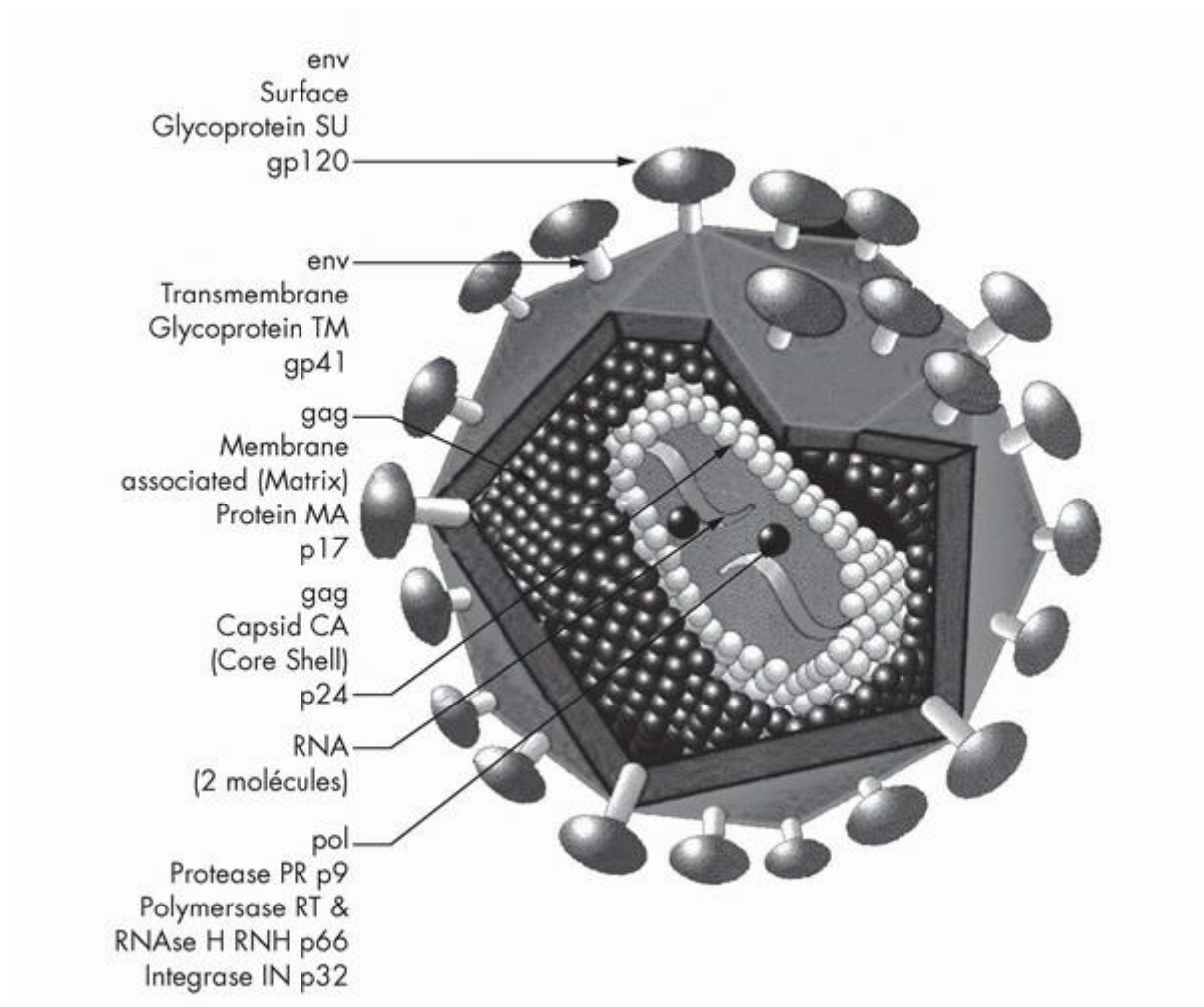


Figure 27.2 Schéma du virus VIH objectivant les différents antigènes utilisés comme candidats vaccins

Il apparaît donc important de diriger l'immunisation contre d'autres cibles du virus que l'enveloppe qui soient conservées entre les souches et d'induire des réponses cellulaires à défaut d'induire des réponses humorales larges.

C Absence de corrélats de protection bien identifiés

L'infection par le VIH induit de fortes réponses immunes initiales, à la fois humorales et cellulaires, qui n'empêchent pas l'infection de progresser, ce qui rend difficile la détermination des mécanismes de protection.

Habituellement, deux mécanismes jouent un rôle dans la protection contre les infections virales: les anticorps neutralisants dirigés contre les virions libres et les cellules CD8⁺ cytotoxiques (CTL) dirigées contre les cellules infectées qui expriment à leur surface des antigènes viraux. Il n'est pas impossible que d'autres facteurs jouent un rôle, comme les cellules T-helper, les anticorps induisant une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), les cellules CD8⁺ suppressives ou encore l'immunité muqueuse.

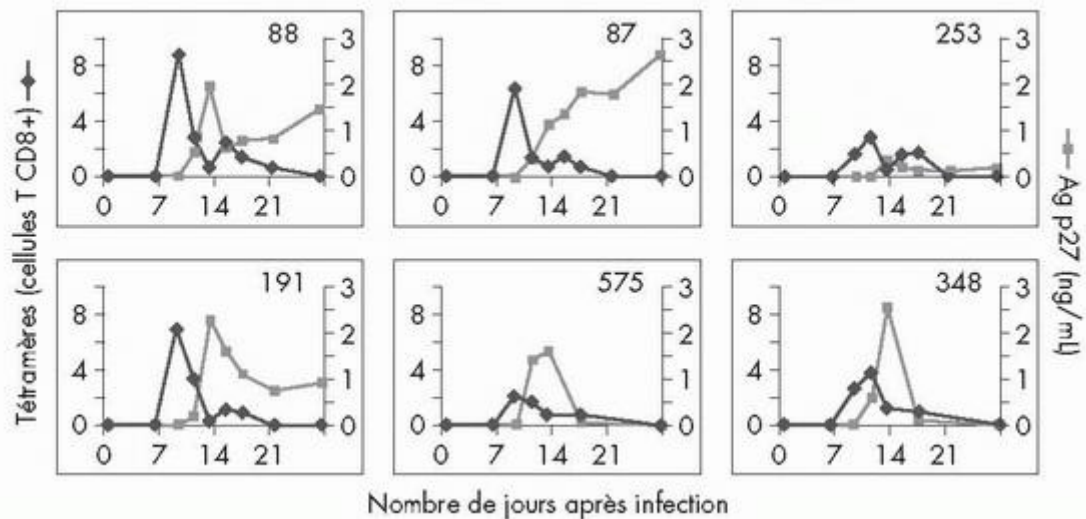


Figure 27.3 Corrélation entre l'apparition des cellules cytotoxiques et la baisse de la charge virale VIH lors de la primo-infection chez le macaque

Le principal argument en faveur du rôle protecteur des *cellules cytotoxiques* a été apporté par le modèle macaque infecté par le SIV. Plusieurs auteurs ont constaté une corrélation entre l'apparition des CTL et la baisse de la charge virale VIH lors de la primo-infection (*fig. 27.3*). Cette baisse de la charge virale n'est pas observée si on déplete le macaque en cellules CD8+ avant la primo-infection, ce qui constitue un argument fort en faveur du rôle des cellules CD8+ *in vivo* [27.6].

Chez l'homme en revanche, l'étude des sujets infectés est de peu d'aide puisque les CTL de ces sujets n'empêchent pas l'infection. De même l'étude des sujets non infectés malgré une exposition répétée n'a pas mis en évidence de façon démonstrative des réponses CTL fortes et persistantes contre le VIH. L'étude des sujets asymptomatiques à long terme montre également que des facteurs génétiques expliquent en grande partie la protection et que ces sujets ne développent qu'inconstamment des réponses CTL fortes.

Les *anticorps* ont un rôle démontré contre la plupart des infections virales, le titre des anticorps après vaccination étant corrélé à la protection dans de nombreuses maladies (hépatite B, hépatite A, grippe). De même, pour la varicelle, une injection d'immunoglobulines après le contact peut empêcher l'apparition de la maladie. La neutralisation du virus avec comme conséquence une diminution de l'infectivité semble être le principal mécanisme d'action de ces anticorps. L'étude des sujets infectés par le VIH n'apporte pas d'argument en faveur du rôle des anticorps car les taux d'anticorps sont toujours élevés sans corrélation avec un contrôle de la maladie. Les anticorps sont essentiellement dirigés contre la boucle V3 et la maturation de la réponse vers des anticorps neutralisants est d'une extrême lenteur. Cependant, chez le chimpanzé des expériences d'immunothérapie passive avec perfusions de doses massives d'anticorps neutralisants ont permis dans certains cas d'obtenir une protection pendant quelques semaines [27.7].

D Modèles animaux

Les quelques modèles animaux disponibles sont assez éloignés du modèle humain et ne permettent de réaliser des essais que sur de petits nombres d'animaux avant de passer au modèle humain. Le meilleur modèle animal/virus est le macaque infecté par le SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), qui développe une maladie proche du Sida, avec chute rapide des CD4, mortelle en quelques mois. Le macaque peut également être infecté par des SHIV, virus hybrides moins virulents qui portent l'enveloppe du VIH mais dont les protéines internes et la plupart des protéines régulatrices sont celles du SIV. Le problème est celui de la variabilité de virulence des SHIV, le modèle le plus pathogène étant le SHIV 89.6P.

Le modèle chimpanzé n'est pas un bon modèle pour la vaccination contre le VIH car il développe une virémie asymptomatique mais pas un Sida; il est par ailleurs facilement protégé par des perfusions d'anticorps neutralisants donnés avant l'infection [27.7 , 27.8].

Cela explique qu'à un stade très précoce de la recherche vaccinale, dès les essais de phase I/II, des essais sont menés chez l'homme volontaire sain.

II Différentes approches vaccinales

A Approche actuelle: stimuler l'immunité cellulaire

Du fait de l'impossibilité actuelle d'induire des anticorps neutralisants larges capables de neutraliser des isolats primaires de différents sous-types, la recherche s'est tournée vers l'induction de réponses cellulaires. La plupart des essais cliniques actuels ont pour objectif d'induire ce type de réponse chez l'homme.

1 Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité cellulaire

Les cellules effectrices induites par le vaccin reconnaissent à la surface des cellules infectées des antigènes du VIH présentés à la surface des cellules en conjonction avec des antigènes HLA de classe I. Ces cellules CD8+, appelées cytotoxiques (CTL), détruisent les cellules infectées en sécrétant des chimiokines qui induisent la lyse ou l'apoptose des cellules infectées.

Plusieurs types de tests ont pour but d'évaluer les réponses de type CD8+ spécifiques d'un antigène. Le classique test de lyse des cellules infectées est très lourd: c'est un test radioactif qui recherche la présence de cellules effectrices capables de tuer des cellules infectées (ou portant des antigènes viraux à leur surface). Il a été remplacé par la technique ELISPOT-interféron gamma qui quantifie les cellules CD8+ capables de sécréter de l'interféron gamma en présence d'un antigène viral. Cette technique est plus sensible, plus quantifiable et beaucoup plus rapide que l'étude des CTL.

2 Protection partielle dans les modèles animaux

Chez le macaque, il a été possible d'induire avec des vaccins qui induisent des CTL spécifiques du VIH une protection partielle contre le virus avec une réduction de charge virale chez les animaux vaccinés et dans de rares cas une

suppression virale [27.9 , 27.10]. Ce type de vaccins n'induit pas une protection contre l'infection mais permet d'obtenir une maladie atténuée du fait d'une charge virale basse. Chez l'homme, on sait également que la charge virale VIH initiale au «set point» est prédictive de l'évolution plus ou moins sévère à long terme de la maladie VIH et que la charge virale est corrélée au risque de transmission du VIH. Il y a donc un bénéfice à réduire la charge virale VIH par un vaccin qui ne serait pas encore en mesure de prévenir l'infection.

3 Candidats vaccins induisant une immunité cellulaire

On sait depuis de nombreuses années que les vaccins qui induisent une immunité cellulaire sont essentiellement des vaccins vivants (BCG, vaccine...). Plus récemment, d'autres approches (ADN *nu*, lipopeptides) se sont également montrées capables à un degré moindre d'induire ce type de réponses.

a Virus vivants recombinants

Ils sont construits à partir d'un micro-organisme vivant (virus ou bactérie), inoffensif pour l'homme, dans lequel sont insérés un ou plusieurs gènes du virus VIH, ou du SIV pour les expériences chez le macaque. Ces vecteurs entrent dans les cellules et expriment lors de leur réplication des protéines du VIH qui sont présentées à la surface des cellules infectées au système immunitaire. Cette présentation a l'avantage de suivre la voie naturelle de l'induction des CTL car les antigènes du VIH sont présentés en association aux molécules HLA de classe I à la surface des cellules. La réponse humorale induite est en général faible. L'inconvénient de cette approche est d'induire des réponses contre le vecteur qui peuvent limiter l'efficacité des immunisations consécutives utilisant le même vecteur.

Parmi les différents vecteurs viraux étudiés, on peut citer les vecteurs suivants.

- *Adénovirus recombinants*

Ce sont les vecteurs viraux les plus immunogènes à l'heure actuelle. Ces adénovirus sont rendus défectifs par mutations et délétions d'un gène viral. Un ou plusieurs gènes du VIH (gag, pol, env) sont insérés à la place du gène délété sous le contrôle de promoteurs ou d'éléments régulateurs qui induisent un haut niveau d'expression. Plusieurs produits différents sont actuellement testés par Merck et par le VRC (National Institute of Health's Viral Research Center). Les premiers adénovirus testés étaient des adénovirus 5 (rAd5), capables d'induire chez le macaque des réponses CTL CD8+ robustes associées à une suppression de la réplication malgré l'absence de protection contre l'infection [27.9]. Plusieurs essais de phase I ont été conduits chez l'homme, qui montrent que ces candidats sont bien tolérés et capables d'induire des réponses CD8+ chez environ 70% des volontaires, avec des réponses cependant réduites chez les volontaires ayant eu une infection antérieure donc une immunité contre les adénovirus [27.11]. Cela pose un problème car la séroprévalence contre l'adénovirus 5 augmente avec l'âge, pour atteindre 50 à 80% chez l'adulte, en particulier dans les pays en voie de développement. Pour tenter de résoudre ce problème, les chercheurs utilisent actuellement des adénovirus plus rares (Ad35, Ad11, Ad50...), produisent des adénovirus chimériques, ou font des rappels

avec d'autres vecteurs (poxvirus, ADN) après une primovaccination par un adénovirus. Des essais d'efficacité sont cependant en cours dont l'objectif est de tester l'intérêt de ce nouveau concept.

- *Poxvirus recombinants*

Ce sont les candidats qui ont été jusqu'à présent les plus étudiés. Les candidats vaccins actuellement testés sont des virus de la vaccine atténués, ou des canarypox, virus de la vaccine des oiseaux:

- le MVA (*Modified Vaccinia Ankara*) est un virus de la vaccine très atténué par passages répétés sur fibroblastes embryonnaires de poule, ce qui a entraîné des mutations et une délétion de 15% de son génome. Il a été utilisé en Turquie dans la vaccination contre la variole avec un bon profil de tolérance, car il ne se réplique que très peu chez l'homme. Cependant, s'il induit des réponses cellulaires anti-VIH puissantes chez le macaque [27.10], les réponses induites chez l'homme sont actuellement moindres, avec obtention d'une réponse ELISPOT chez 10 à 25% des volontaires vaccinés [27.12]. D'autres prototypes (NYVAC) sont également en essais cliniques chez l'homme;
- l'approche canarypox recombinant ou ALVAC (Sanofi Aventis) a aussi été très étudiée. Plusieurs canarypox de sous-types B et E, dans lesquels ont été insérés plusieurs gènes du VIH, ont été testés. Cependant les réponses induites chez l'homme sont assez disparates. Si les premiers essais faisaient état d'une réponse CTL objectivée chez 30 à 40% des volontaires [27.13], les essais plus récents utilisant les tests ELISPOT (qui quantifient les cellules CD8+ capables de sécréter de l'interféron gamma en présence de peptides VIH) objectivent des réponses ne dépassant pas 20% des volontaires vaccinés [27.14].

- *Autres vecteurs*

On teste aussi chez l'animal d'autres vecteurs viraux (rougeole) ou bactériens (BCG):

- le vecteur rougeole recombinant (Institut Pasteur) semble particulièrement prometteur. Il s'agit du virus vaccinal, souche Schwarz, recombinant pour plusieurs gènes du VIH (*env*). Chez le macaque, des réponses ELISPOT sont induites dans plus de 50% des cas et une réduction de la charge virale a été observée [27.15]. Il fera prochainement l'objet d'un essai de phase I/II en France. L'immunité induite par la vaccination généralisée contre la rougeole risque cependant de poser un problème;
- d'autres vecteurs viraux ou bactériens (BCG...) sont en cours d'évaluation, dont il faudra tester l'innocuité chez l'homme s'ils s'avèrent efficaces dans les modèles animaux. Pour ces derniers vecteurs bactériens, l'intérêt serait surtout d'induire une réponse muqueuse.

b Lipopeptides

Cette approche, spécifiquement poursuivie en France par l'ANRS, repose sur l'utilisation de peptides liés de façon covalente à une queue lipidique. Les peptides sélectionnés correspondent à des parties de séquence d'une protéine

virale (env, nef, pol, gag) reconnues par un grand nombre de molécules HLA. La liaison lipidique permet l'internalisation des peptides et augmente considérablement leur immunogénicité. Ce type de vaccins ne présente aucun danger d'infection mais l'immunogénicité, quoique satisfaisante, est assez étroite car seuls quelques épitopes sont contenus dans chacun des peptides, à la différence des protéines entières [27.16 , 27.17]. C'est pourquoi on utilise des mélanges de peptides contenant chacun plusieurs épitopes. Si les essais en cours confirment les résultats préliminaires montrant que ces lipopeptides sont capables d'induire des réponses CD8+, l'avenir sera aussi de les associer à d'autres vecteurs.

c ADN nu

Cette approche consiste à injecter par voie intramusculaire ou intradermique des fragments d'ADN correspondant à une partie seulement des gènes du VIH plutôt que les protéines elles-mêmes. Ces fragments, qui ne s'intègrent pas dans le génome cellulaire, permettent de faire fabriquer par l'organisme des peptides viraux en utilisant le mécanisme cellulaire normal. Ces peptides sont présentés par les molécules HLA de classes I et II, et il en résulte des réponses principalement cellulaires et plus accessoirement humorales. Cependant, alors que des réponses cellulaires constantes sont induites chez la souris et le macaque, l'ADN nu est peu immunogène chez l'homme. Pour tenter d'augmenter les réponses, une stratégie qui consiste à incorporer un gène adjuvant dans le vecteur ADN (gène codant pour une cytokine telle que l'IL-12 ou l'IL-15) est poursuivie.

L'ADN est également utilisé pour initier une vaccination (priming en anglais), qui est suivie ensuite par des rappels avec des recombinants viraux. Une augmentation des réponses CD8+ a ainsi été obtenue par l'association successive dans un schéma vaccinal d'ADN puis de poxvirus [27.18].

d Virus vivant atténué

Il est très peu probable qu'un vaccin vivant atténué soit un jour utilisé chez l'homme. Ce type de vaccin, fondé sur l'atténuation d'un virus SIV par délétion, mime une infection naturelle à bas bruit. Il s'est montré protecteur chez le macaque mais cette protection n'est pas constante [27.19]. Le point le plus dangereux est que ce vaccin induit un Sida chez les macaques nouveaunés et même chez le macaque adulte suivi à long terme [27.20].

B Approche classique: stimuler l'immunité humorale

Dans les premières années de la recherche vaccinale contre le VIH, on pensait aboutir rapidement à la mise au point d'un vaccin en induisant des anticorps neutralisants protecteurs. La stratégie a consisté à utiliser des protéines d'enveloppe recombinantes (gp160 ou gp120) monomériques provenant du sous-type B puis ultérieurement de différents sous-types. Ces protéines, injectées avec différents adjuvants, induisent essentiellement des anticorps et une réponse proliférative mais quasiment pas de CTL. Cependant la réponse anticorps obtenue s'est avérée très étroite, neutralisant en général à un titre bas la souche de laboratoire qui avait servi à préparer le vaccin ou des souches très

proches, et en aucun cas les isolats provenant directement des patients (isolats dits primaires) ou des souches d'autres sous-types [27.21].

Entre 2000 et 2003, deux essais de phase III de grande envergure ont même été réalisés sur plus de 7 000 volontaires, l'un aux États-Unis, au Canada et en Europe, utilisant une souche de sous-type B, l'autre en Thaïlande, utilisant une souche B/E. Malgré 7 injections vaccinales, les résultats ont été complètement négatifs, les vaccins ne permettant ni de réduire le taux d'infection, ni le cours de la maladie chez les sujets infectés [27.22].

Pour parvenir à obtenir des anticorps neutralisants contre l'enveloppe, un retour a été nécessaire vers une recherche plus fondamentale. On sait qu'il est nécessaire de vaincre deux types d'obstacles:

- l'immunogénicité de l'enveloppe: dans sa forme native, la protéine d'enveloppe existe sous forme trimérique et non monomérique à la surface du virus. Par ailleurs, pour entrer dans la cellule, la protéine d'enveloppe se déploie en exposant de façon très transitoire des antigènes qui restent habituellement masqués (fig. 27.4). De ce fait, l'organisme reconnaît à la surface du virus des antigènes qui ne sont pas seulement linéaires mais également conformationnels, créés par le rapprochement dans l'espace de séquences d'acides aminés non contiguës. Ces structures, appelées mimotopes car elles mimeraient des antigènes conformationnels, sont cependant difficiles à produire à l'état stable;
- l'accessibilité aux cibles antigéniques: la protéine d'enveloppe est très glycosylée, ce qui masque certains sites antigéniques.

Les raisons d'être optimistes viennent de ce qu'on connaît de mieux en mieux la structure cristalline de la gp120 et que l'on a identifié quelques anticorps monoclonaux qui neutralisent les virus VIH-1 de façon large et reconnaissent des sites bien identifiés sur la protéine d'enveloppe [27.23]:

- des sites conservés sur la gp41 (reconnus par les AC monoclonaux 2F5 et 4E10);
- ou des structures conformationnelles de la gp120 (reconnues par les AC monoclonaux 2G12 ou b12, qui reconnaît le site très particulier de liaison de la gp120 au CD4).

Une protection des macaques nouveaunés a été obtenue par l'injection d'une combinaison de ces anticorps monoclonaux, qui peuvent *in vitro* neutraliser les virus de différents sous-types [27.8].

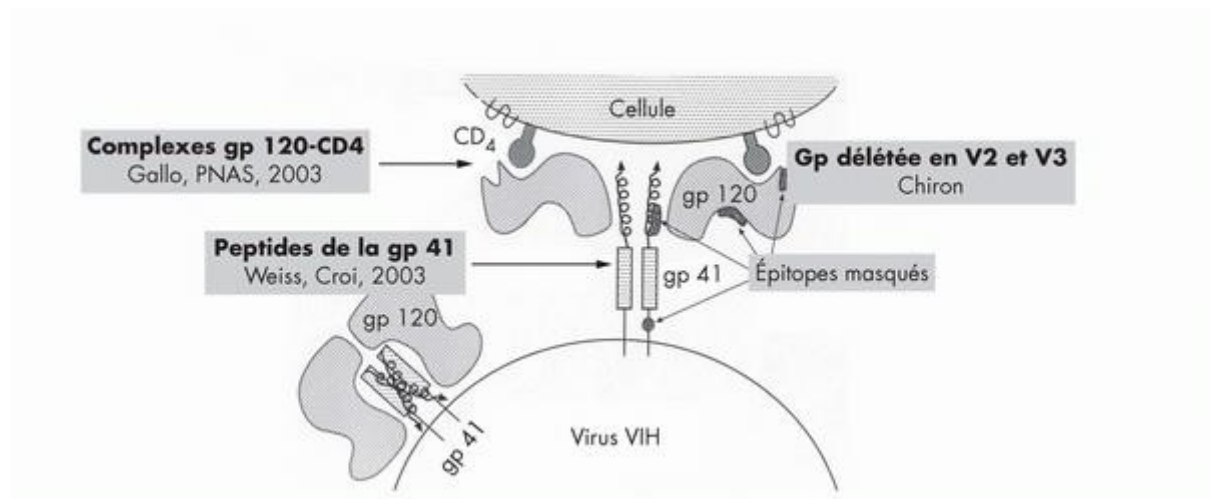


Figure 27.4 Antigènes de la protéine d'enveloppe exposés lors de la pénétration cellulaire du VIH

On tente donc aujourd'hui de recréer ces structures antigéniques conformationnelles de différentes façons: en immunisant contre des trimères d'enveloppe, qui constituent sur le virion les spicules fonctionnels, en produisant de nouvelles protéines d'enveloppe délétées en certaines boucles très glycosylées (V1, V2), pour mieux exposer certains épitopes, ou par exemple en stabilisant dans leur conformation antigénique la forme de l'enveloppe virale au moment où elle fusionne avec la membrane cellulaire (fig. 27.4).

Tableau 27.1 Avantages et désavantages potentiels des principales approches vaccinales poursuivies en 2007 dans le monde

Candidat vaccin	Avantages	Inconvénients
Vecteurs viraux Adénovirus Poxvirus	Induisent une réponse cytotoxique CD8+ Bonne tolérance	Réponse contre le vecteur Réponse limitée en cas d'immunité préexistante (adénovirus)
ADN	Bonne tolérance Possibilité de répéter les injections	Faiblement immunogène chez l'homme
Lipopeptides	Induisent une réponse cytotoxique CD8+	Réponse étroite (faible nombre d'épitopes) Coût
Protéines d'enveloppe	Induisent des anticorps (neutralisants)	Réponse très étroite limitée au virus vaccinal Neutralisation faible Nécessité de nouvelles formulations et d'adjuvants puissants

Vaccin vivant atténué (SIV)	Protecteur chez le macaque adulte	Risque de réversion de la virulence Responsable chez le macaque de maladie chez le nouveau-né et à long terme chez l'adulte
--------------------------------	---	--

Le *tableau 27.1* résume les avantages et inconvénients présentés par les différentes approches vaccinales dans le monde en 2007.

III Essais de phase III et problèmes rencontrés

Malgré les limitations rencontrées par les approches vaccinales utilisant des virus recombinants, plusieurs candidats sont actuellement testés dans des essais d'efficacité chez le volontaire sain. Du fait de leur coût et pour homogénéiser l'évaluation des tests immunologiques, ces essais sont menés conjointement par les HVTN (*HIV Vaccine Trials Network*) et les firmes pharmaceutiques responsables du développement des candidats vaccins.

Ils ont pour objectif d'évaluer le concept de «vaccin cellulaire», c'est-à-dire de tester l'hypothèse qu'un vaccin induisant des réponses de type cellulaire est capable d'atténuer la maladie (réduire la charge virale VIH chez les sujets vaccinés infectés par rapport aux sujets non vaccinés) même s'il ne peut protéger contre l'infection.

Deux essais sont actuellement bien avancés dans ce domaine:

- un essai de phase III est conduit en Thaïlande par Sanofi Aventis et les HVTN, qui teste l'immunogénicité d'un canarypox de clade E contenant les gènes env, gag et de la protéase en combinaison avec une protéine recombinante gp120 (clades B et E) [27.24]. Les inclusions se sont terminées en janvier 2006 et les résultats sont attendus pour 2008;
- un essai qui inclura 3 000 personnes (*STEP Study*) est conduit depuis 2004 par Merck et les HVTN aux États-Unis, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes. Les volontaires sont randomisés (1:1) pour recevoir 3 injections de MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef ou de placebo [27.25].

Ces essais de phase III, qui ne sont pas encore, comme on l'a vu, des essais d'efficacité, posent des problèmes éthiques majeurs. Ils ne peuvent être faits que dans des sites où le risque de contamination demeure important. Or la priorité est d'empêcher les contaminations par les méthodes de prévention efficaces que sont les accès au préservatif et aux seringues. Ces accès doivent donc être mis en place dans la population de l'essai préalablement à l'inclusion des volontaires. Ceux-ci doivent aussi être bien informés et comprendre que le vaccin n'est pas protecteur, au risque de relâcher les méthodes habituelles de protection déjà si difficiles à mettre en œuvre.

En l'absence de critère franc d'une possible protection, il faut donc limiter ces

essais de phase III et concentrer les efforts sur des essais de phase I/II qui permettront de répondre à des questions prioritaires et de sélectionner les candidats vaccins capables d'induire soit des cellules cytotoxiques de façon large et prolongée, soit des anticorps neutralisants. Ces essais de phase I/II, tels que ceux réalisés en France, sont proposés à des volontaires sains à bas risque d'infection. Ils ont déjà inclus dans le monde plus de 10 000 volontaires, qui sont de véritables partenaires de la recherche vaccinale, et ils permettront de savoir dans les années à venir s'il est possible de mettre au point un vaccin de première génération.

Même si la recherche d'un vaccin capable d'entraîner le rejet du virus après l'infection reste le but de la recherche, ce vaccin de première génération ne sera probablement qu'un vaccin permettant de réduire de façon importante la charge virale des sujets qui s'infectent (*fig. 27.5*). Ce vaccin serait capable d'induire des réponses immunes suffisantes pour contrôler la réplication virale et rendre l'infection latente ou très lentement progressive. Le but est dans les deux cas d'empêcher la maladie et de réduire la transmission. Une des questions fondamentales reste de savoir si l'efficacité d'un tel vaccin aura un impact en termes épidémiologiques.

Retour au début

Addendum

Depuis la rédaction de cet article, des faits nouveaux majeurs sont venus remettre en question la conception qu'avaient jusqu'à présent les scientifiques des corrélats normes de protection, contre le VIH. Les résultats préliminaires de l'essai «STEP, essai de phase III» qui a évalué la protection conférée par un adénovirus recombinant ont été communiqués à la fin de l'année 2007. L'incidence de nouvelles infections par le VIH ne différait pas significativement entre les 2 groupes et de plus, la charge virale VIH des sujets préalablement vaccinés puis infectés par le VIH, n'était pas plus basse que celle des sujets infectés par le VIH, non vaccinés. Si l'on ne s'attendait pas à ce qu'un vaccin induisant des réponses cellulaires T contre le VIH confère une protection totale, il est très décevant de découvrir que ce type de réponses cellulaires n'induit aucune protection. Ces résultats remettent en cause l'ensemble de la stratégie vaccinale basée sur l'induction des réponses cellulaires T. À ce stade, il semble nécessaire de revenir à des recherches plus fondamentales portant notamment sur l'induction d'anticorps neutralisant larges, qui sont le principal corrélat de protection des vaccins antiviraux en dehors des VIH [27.26].

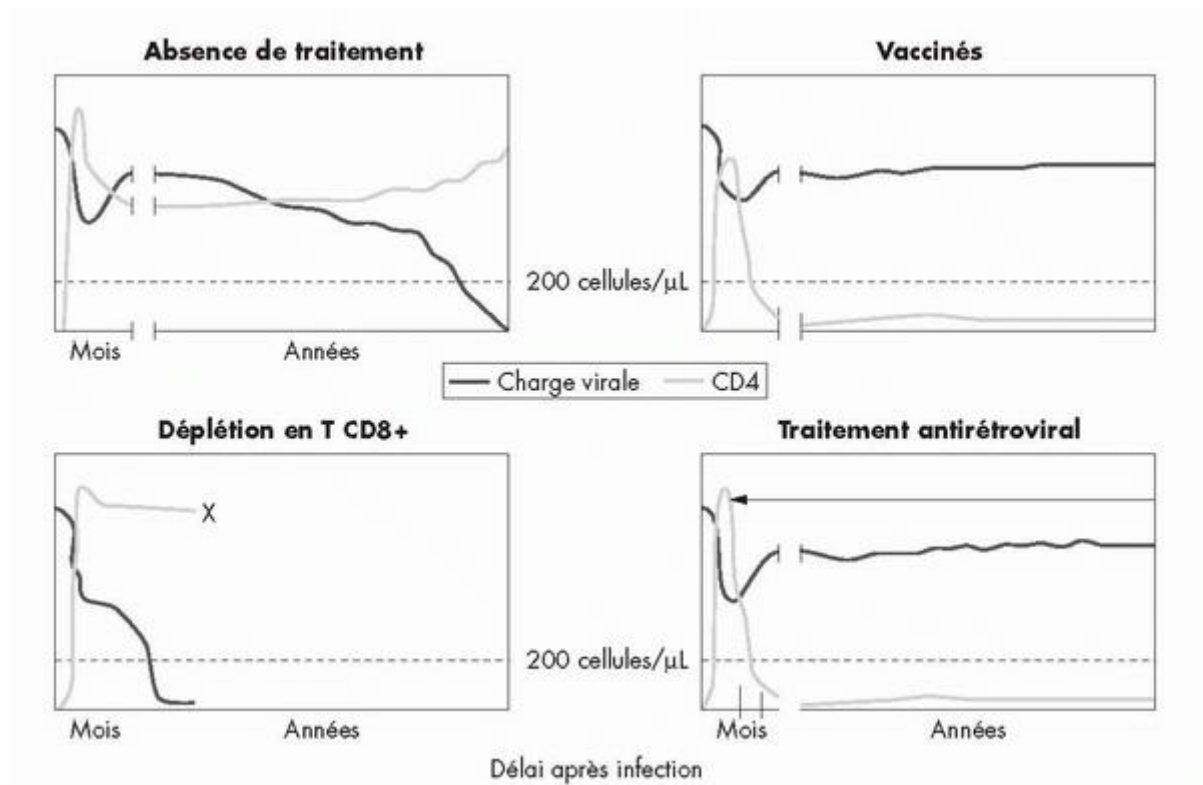


Figure 27.5 Évolution de la charge virale avec un vaccin protégeant de la maladie et non de l'infection

Retour au début

Bibliographie

[27.1] Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA: résumé d'orientation. ONUSIDA, mai 2006. Cité ici

[27.2] Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. J Exp Med 2004; 200: 749-59. Cité ici

[27.3] Kandathil AJ, Ramalingam S, Kannangai R, David S, Sridharan G. Molecular epidemiology of HIV. Indian J Med Res 2005; 121: 333-44. Cité ici

[27.4] Lynch JA, De Souza M, Robb MD et al. Cross-clade cytotoxic T cell response to human immunodeficiency virus type 1 proteins among HLA disparate North Americans and Thais. J Infect Dis 1998; 178: 1040-6. Cité ici

[27.5] Buseyne F, Chaix ML, Fleury B et al. Cross-clade-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-1-infected children. Virology 1998; 250: 316-24. Cité ici

[27.6] Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. J Exp Med 1999; 189 (6): 991-8. Cité ici

[27.7] Emini EA, Schleif WA, Nunberg JH et al. Prevention of HIV-1 infection in chimpanzees by gp120 V3 domain-specific monoclonal antibody. *Nature* 1992; 355: 728-30. Cité ici

[27.8] Ferrantelli F, Kitabwalla M, Rasmussen RA et al. Potent cross-group neutralization of primary human immunodeficiency virus isolates with monoclonal antibodies: implications for acquired immunodeficiency syndrome vaccine. *J Infect Dis* 2004; 189: 71-4. Cité ici

[27.9] Malkevitch NV, Patterson LJ, Aldrich MK, Wu Y, Venzon D, Florese RH et al. Durable protection of rhesus macaques immunized with a replicating adenovirus-SIV multigene prime/protein boost vaccine regimen against a second SIVmac251 rectal challenge: role of SIV-specific CD8+ T cell responses. *Virology* 2006; 353 (1): 83-98. Cité ici

[27.10] Seth A, Ourmanov I, Schmitz JE et al. Immunization with a modified vaccinia virus expressing simian immunodeficiency virus (SIV) gag-pol primes for an anamnestic gag-specific cytotoxic T-lymphocyte response and is associated with reduction of viremia after SIV challenge. *J Virol* 2000; 74: 2502-9. Cité ici

[27.11] Isaacs R. Evaluating the efficacy of the Merck adenovirus serotype 5-based trivalent MRKAd5 gag/pol/nef vaccine [abstract 42]. In: Program and abstracts of AIDS Vaccine 2005 (Montreal, Quebec, Canada), 2005: 11. Cité ici

[27.12] Joako W, Omosa G, Bhatt K et al. Safety and immunogenicity of DNA and MVA HIVA vaccines in phase I HIV-1 vaccine trials in Nairobi, Kenya [abstract 54]. In: Program and abstracts of AIDS Vaccine 2004 (Lausanne, Switzerland), 2004: 33. Cité ici

[27.13] Salmon-Ceron D, Excler JL, Finkieltzjen L et al. Safety and immunogenicity of a live recombinant canarypox virus expressing HIV-1 gp120tm/gag/protease LAI followed by a p24-V3 synthetic peptide (CLTB36) administered in healthy volunteers at low risk for HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 633-45. Cité ici

[27.14] Franchini G, Gurunathan S, Baglyos L, Plotkin S, Tartaglia J. Poxvirus-based vaccine candidates for HIV: two decades of experience with special emphasis on canarypox vectors. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: S75-88. Cité ici

[27.15] Lorin C, Delebecque F, Labrousse V, Da Silva L, Lemonnier F, Brahic M et al. A recombinant live attenuated measles vaccine vector primes effective HLA-A0201-restricted cytotoxic T lymphocytes and broadly neutralizing antibodies against HIV-1 conserved epitopes. *Vaccine* 2005; 23: 4463-72. Cité ici

[27.16] Gahery-Segard H, Pialoux G, Figueiredo S, Igea C, Surenaud M, Gaston J et al. Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine: characterization of CD8+-T-cell epitopes recognized. *J Virol* 2003; 77: 11220-31. Cité ici

[27.17] Pialoux G, Gahery-Segard H, Sermet S et al. Lipopeptides induce cell-

mediated anti-HIV immune responses in seronegative volunteers. *AIDS* 2001; 15 (10): 1239-49. Cité ici

[27.18] Amara RR, Villinger F, Altman JD et al. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine. *Science* 2001; 292: 69-74. Cité ici

[27.19] Stahl-Henning C, Dittmer U, Nisslein T et al. Rapid development of vaccine protection in macaques by live-attenuated simian immunodeficiency virus. *J Gen Virol* 1996; 77: 2969-81. Cité ici

[27.20] Baba TW, Tuprecht RM, Greene MF et al. Pathogenicity of live attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. *Nat Med* 1999; 5: 194-203. Cité ici

[27.21] Mascola JR, Snyder SW, Weislow OS et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1: the National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Vaccine Evaluation Group. *J Infect Dis* 1996; 173: 340-8. Cité ici

[27.22] Graham BS, Mascola JR. Lessons from failure: preparing for future HIV-1 vaccine efficacy trials. *J Infect Dis* 2005; 191: 647-9. Cité ici

[27.23] Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW et al. HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat Immunol* 2004; 5: 233-6. Cité ici

[27.24] Rerks-Ngarm S, Pitisutthikum P, Nitayaphan S et al. ALVAC HIV/AIDS VAX B/E prime boost, the community phase II HIV-1 preventive vaccine trial: an update 2006. In: Program and abstracts of the 5th international conference on AIDS Vaccine 2006 (Amsterdam), abstract n° 0A03-04. Cité ici

[27.25] Robertson M, Mehrota D, Buchbinder S, Fitzgerald D, Duerr A, Laurence D. Update on the Merck Ad5 phase II trial (the Step Study-Merck V520 protocol 023/HVTN052). In: Program and abstracts of the 5th international conference on AIDS Vaccine 2006 (Amsterdam), abstract n° S07-02. Cité ici

[27.26] STEP TIAL. Cité ici

Chapitre 28 Voies D'administration des Vaccins

Jean-Marc Garnier

Points essentiels

La quasi-totalité des vaccins sont actuellement administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée, et pour le BCG par voie intradermique. Le choix de la voie d'administration dépend avant tout des études effectuées. Quand ces deux voies sont comparées pour un même vaccin, ce sont les données de tolérance et d'immunogénicité qui permettent de trancher.

Le développement de méthodes alternatives d'administration des vaccins par voie transdermique sans aiguille ou par voie muqueuse devrait permettre dans le futur d'améliorer l'acceptabilité et donc la couverture vaccinale.

Les appareils à injection à jet liquide au stylo injecteur sous pression sans aiguille existent depuis longtemps, mais la nécessité d'utiliser des appareils à usage unique en limite considérablement l'intérêt.

Les patchs vaccinaux restent encore du domaine expérimental.

Les vaccins par voie muqueuse devraient induire une réponse immunitaire protectrice à la fois muqueuse et systémique.

La voie orale est utilisée depuis longtemps pour le vaccin antipoliomyélitique, et plus récemment pour les vaccins antirotavirus.

La voie nasale a montré une bonne efficacité avec un vaccin antigrippal à virus vivant atténué.

D'autres voies muqueuses peuvent être envisagées: voie génitale, rectale, sublinguale ou conjonctivale.

Le vaccin idéal, universel de l'enfance, administrable de façon indolore, d'une totale innocuité et contenant tous les antigènes nécessaires à une bonne immunisation contre l'ensemble des maladies pédiatriques, ne semble plus du domaine de l'utopie.

Même si la presque totalité des vaccins sont actuellement administrés par injection par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique, les vaccins par voie muqueuse ou par voie transdermique commencent à apparaître ou sont en cours de développement.

Les associations vaccinales ont déjà permis de réduire de façon sensible le nombre d'injections dans le calendrier vaccinal mais la peur de l'aiguille reste un frein à une bonne observance et à une couverture vaccinale optimale. La nécessité de nouvelles voies d'administration, faciles et indolores, est devenue de plus en plus évidente au regard des autorités de santé et des laboratoires de recherche.

Le développement de méthodes alternatives d'administration de vaccins par voie transdermique sans aiguille ou par voie muqueuse de type oral, sublingual,

nasal, respiratoire, conjonctival, rectal ou vaginal, permettra dans le futur d'améliorer l'acceptabilité et la compliance de la vaccination dans la population pédiatrique et adulte.

Tableau 28.1 Principaux vaccins et leurs voies d'administration recommandées

Type de vaccin	Nature	Voie d'administration
BCG	Bactérien, vivant	ID
Diphtérie	Anatoxine	IM
Tétanos	Anatoxine	IM
Poliomyélite	Virus vivant atténué	PO
	Virus tué inactivé	IM
Coqueluche acellulaire	Antigènes purifiés et inactivés	IM
<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugué (PRP-T)	Polysaccharide + anatoxine tétanique	IM
Rougeole	Virus vivant atténué	SC
Rubéole	Virus vivant atténué	SC
Oreillons	Virus vivant atténué	SC
Varicelle	Virus vivant atténué	SC
Hépatite A	Virus inactivé	IM
Hépatite B	Vaccin recombinant Antigène d'enveloppe HBs	IM
Méningocoque	Vaccin polysaccharidique	IM ou SC
	Vaccin conjugué	IM
Pneumocoque	Vaccin polysaccharidique	IM ou SC
	Vaccin conjugué	IM
Grippe	Virus inactivé	IM ou SC profonde
Fièvre jaune	Virus vivant atténué	SC
Typhoïde	Vaccin polysaccharidique	IM
Choléra	Bactérien, tué	PO

Rotavirus	Virus vivant atténué	PO
Rage	Virus inactivé	IM
Papillomavirus humain	Pseudoparticules virales Antigènes de capside	IM

I Différents modes classiques d'administration des vaccins

Pour tout nouveau vaccin qui fait son apparition dans la pharmacopée, le producteur est tenu de préciser le mode d'administration recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (*tab. 28.1*). Cette voie d'administration correspond à celle utilisée dans les études précliniques et cliniques de tolérance et d'efficacité effectuées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Toute variation par rapport à ces recommandations pourrait réduire l'efficacité vaccinale ou augmenter les réactions locales et générales [*28.1*].

A Vaccins injectables

La technique d'injection est un élément très important pour s'assurer de la qualité des injections. On désinfecte rigoureusement la peau du site d'injection avec de l'alcool ou un antiseptique quel qu'il soit [*28.2*], en vérifiant que la peau soit bien asséchée avant l'injection (risque d'inactivation de certains vaccins vivants lors de l'injection). L'injection n'est pratiquée qu'après élimination soigneuse de l'air de la seringue. Les vaccins injectables doivent être administrés dans des territoires sans risque de lésions tissulaires, vasculaires ou neurologiques [*28.3*]. Après conservation au réfrigérateur, entre + 2°C et + 8°C, les vaccins doivent être placés à température ambiante pendant quelques minutes puis administrés dans les heures qui suivent l'ouverture. Le vaccin ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

1 Voie intradermique

Cette voie est pratiquement réservée au BCG SSI®. La technique est délicate chez le nourrisson. Le geste vaccinal doit être correctement exécuté et requiert une bonne contention. L'injection par voie intradermique se fait à l'aide d'une aiguille courte biseautée, de 26 G/0,45 mm (*fig. 28.1*), et d'une seringue subdivisée en centièmes de mL pour permettre de mesurer avec précision de très petits volumes (0,05 mL de vaccin pour les nourrissons de moins de 12 mois). Pour les nourrissons de moins de 3 mois, il est conseillé d'utiliser la plus petite des aiguilles recommandées, de type court biseauté de 0,25 à 0,33 mm de calibre (29 G à 31 G) et de 10 à 13 mm de longueur. Le site recommandé est la face externe du bras, à l'union tiers moyen-tiers supérieur, juste en dessous du muscle deltoïde, traditionnellement au bras gauche [*28.4* , *28.5*]. La peau doit être bien tendue et l'aiguille doit être enfoncée tangentiellement à la peau, le biseau tourné vers le haut (*fig. 28.2*). Dès pénétration dans la couche superficielle du derme d'environ 2 mm, on exerce une pression ferme sur le

piston de la seringue pour faire pénétrer le vaccin: cette résistance confirme que le siège de l'injection est bien intradermique et non sous-cutané. L'injection doit être lente pour limiter les éclaboussures et les fuites [28.5]. Il apparaît une papule pâle et la peau prend une allure gaufrée, dite «en peau d'orange», de 5 à 6 mm de diamètre pour une injection de 0,1 mL et témoin d'une injection correcte. S'il n'y a pas de résistance à la pression du piston ou si la papule n'apparaît pas, l'aiguille a probablement été introduite trop profondément. On peut essayer de la retirer et de la repositionner correctement pour injecter le reste du vaccin ou bien arrêter l'injection et tenter un autre essai au bras controlatéral. Les injections trop profondes sont toutes aussi immunisantes mais exposent à nettement plus de complications locorégionales [28.5]. Il n'est pas recommandé de protéger le site d'injection pour faciliter la cicatrisation. En revanche, il convient d'éviter l'utilisation de la crème Emla®, car ce produit a une activité antibactérienne et risque d'inactiver le BCG qui est un vaccin vivant.

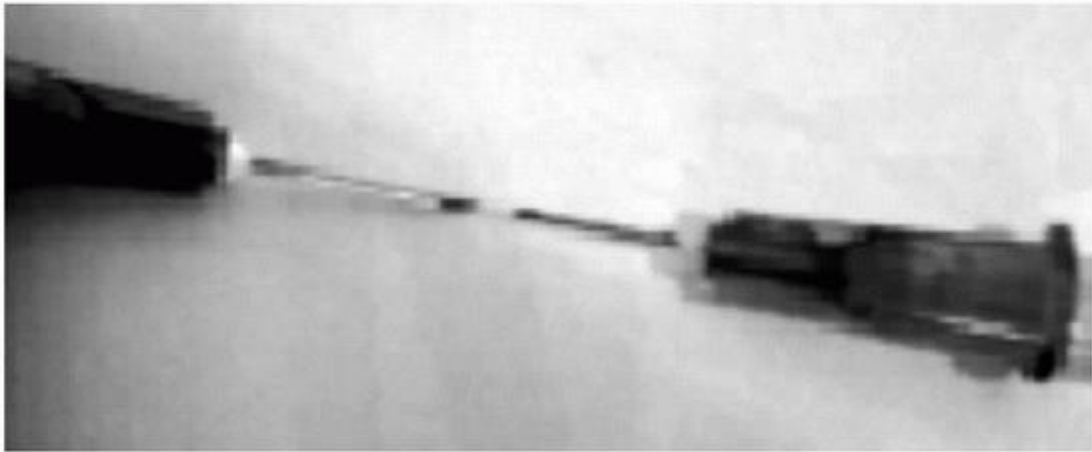


Figure 28.1 Aiguilles intradermiques

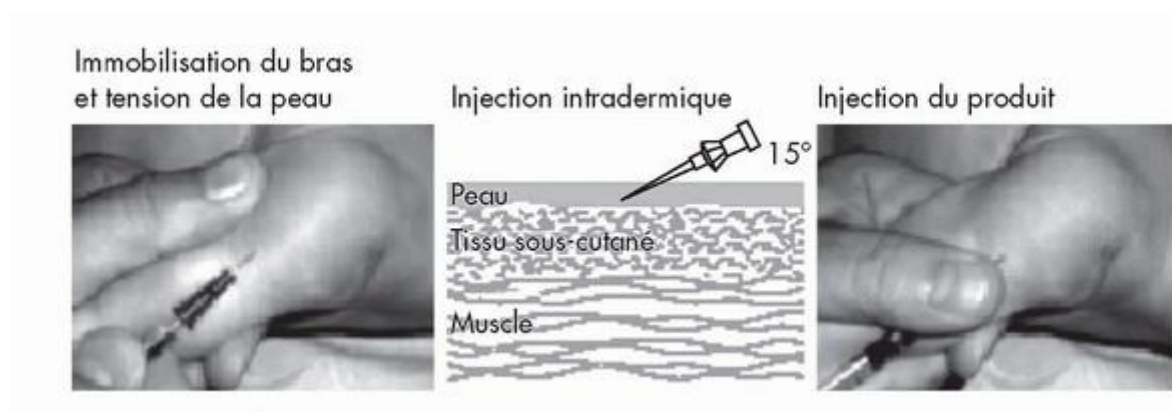


Figure 28.2 Technique d'injection intradermique (d'après Cohen *et al.* [28.5])

2 Voie sous-cutanée

L'injection sous-cutanée se fait dans la région du deltoïde en pinçant la peau entre le pouce et l'index afin de soulever les tissus de la couche musculaire sous-jacente et en piquant avec l'aiguille inclinée à 45° à la base du pli cutané ainsi formé [28.4]. La région deltoïdienne, la fosse sous-épineuse et la cuisse restent les zones privilégiées des injections sous-cutanées.

La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) et optionnelle pour certains vaccins polysidiques non conjugués, méningococciques et pneumococciques.

3 Voie intramusculaire

Pour les injections intramusculaires, le choix du site de l'injection est fondé sur l'importance de la masse musculaire et le volume de vaccin à injecter. Habituellement, ce volume est de 0,5 mL.

Deux sites d'injection intramusculaire sont largement recommandés par les instances internationales de l'OMS: le muscle quadriceps et le muscle deltoïde.

Chez le nourrisson de moins de 12 mois, c'est la partie antérolatérale supérieure de la cuisse qui offre la masse musculaire la plus importante. Le quadrant supéro-externe du quadriceps est donc le site privilégié à cet âge.

Chez les enfants plus âgés, la zone deltoïdienne de la partie supérieure du bras est habituellement suffisamment musclée pour permettre une injection intramusculaire.

Entre 12 et 18 mois, certains vaccinateurs continuent de préférer la cuisse pour injecter les vaccins. Sur le plan pratique, la vaccination à la partie supérieure du bras est préférable chez les nourrissons qui commencent à marcher [28.6]. Des boiteries transitoires ont été rapportées chez des nourrissons de plus de 18 mois vaccinés dans la cuisse [28.7].

Le point d'injection recommandé dans le deltoïde se situe à égale distance entre l'acromion et la tubérosité deltoïdienne chez l'enfant.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement au plan cutané maintenu tendu entre deux doigts, et enfoncée au maximum.

Le quadrant supéro-externe de la fesse n'est pas un site recommandé pour la pratique des injections intramusculaires vaccinales chez le jeune enfant, où la masse musculaire est faible et le risque anatomique de lésion du nerf sciatique plus grand, soit directement, soit indirectement par diffusion de l'adjuvant le long des gaines aponévrotiques ou par rétraction musculaire [28.8]. Cette recommandation est fondée initialement sur des blessures du sciatique secondaires à des injections d'immunoglobulines ou d'antibiotiques [28.9]. De même, chez le nourrisson, dont le muscle est habituellement recouvert d'une couche adipeuse épaisse, l'injection, pratiquée avec une aiguille courte pour éviter des lésions nerveuses, est très souvent intragraisseuse et non intramusculaire, ce qui peut réduire l'efficacité de certains vaccins.

L'injection intramusculaire dans le quadrant supéro-externe de la fesse doit donc être formellement proscrite pour les vaccins, comme c'est déjà le cas

pour les antibiotiques et tous les autres médicaments.

La voie intramusculaire est recommandée pour les vaccins antidiphtérique, antitétanique, antioquelucheux, antipoliomyélitique, anti-hépatite A et B, antirabique, antigrippal, anti-papillomavirus humain, antityphoïdique et pour les vaccins conjugués dirigés contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b, à pneumocoque et à méningocoque.

B Vaccins oraux

En dehors de la voie transcutanée, les agents infectieux pénètrent aussi dans l'organisme par voie muqueuse, et en particulier par voie digestive. Les tissus lymphoïdes différenciés présents dans les muqueuses (*Mucosal Associated Lymphoid Tissues*, ou MALT) répondent aux agressions infectieuses grâce aux immunoglobulines sécrétées et aux cellules immunocompétentes présentes localement. La plaque de Peyer au niveau du tube digestif en est l'exemple type (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, ou GALT). Cette réponse immune est à la base de l'immunoprophylaxie par voie muqueuse afin de contrôler les infections acquises par cette voie.

Introduit, il y a plus de cinquante ans, le vaccin poliomyélitique vivant oral est resté longtemps le seul utilisé par voie orale. C'est en raison des risques de poliomyélite vaccinale (1 cas sur 1 million de doses) par mutation *reverse*, que de nombreux pays industrialisés ont finalement opté pour le vaccin inactivé injectable, d'une totale innocuité.

D'autres vaccins par voie orale ont vu le jour par la suite. Un vaccin buvable contre le choléra (Dukoral®) a été mis au point à partir d'une suspension de bactéries *Vibrio cholerae* 01 entières inactivées, associée à la sous-unité B non toxique de la toxine recombinante, jouant le rôle d'adjuvant.

En 2006, deux vaccins antirotavirus ont obtenu leur AMM européenne et sont utilisables par voie orale chez les nourrissons de moins de 6 mois. Il s'agit de vaccins vivants atténués (Rotarix® et Rotateq®), dont l'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus a été estimée à 85%.

L'allaitement maternel n'interfère pas dans le processus d'immunisation avec les vaccinations par voie orale pour la vaccination antipoliomyélitique et antirotavirus.

C Précautions particulières

La mise en garde de ne jamais injecter de vaccin par voie intravasculaire est précisée pour tous les types de vaccin dans le résumé des caractéristiques du produit.

Chez les sujets thrombocytopéniques ou hémophiles ou sous anticoagulants, il est recommandé d'administrer le vaccin par voie sous-cutanée dans la mesure où l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements [28.4]. Une pression locale directe doit être exercée pendant au moins 2 minutes.

La voie intramusculaire est absolument contre-indiquée chez des patients atteints de maladie neuromusculaire.

En cas d'administration de plusieurs injections le même jour, il est recommandé d'effectuer chaque injection dans un membre différent; mais si on préfère les faire sur le même membre, une distance d'au moins 3 cm entre deux injections doit être respectée, pour éviter la superposition des réactions locales.

Tous les vaccins injectables sont susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est donc recommandé de s'assurer avant tout geste vaccinal qu'un traitement médical approprié (adrénaline) est immédiatement disponible.

Après administration vaccinale, les vaccinations doivent être notées sur le carnet de santé en précisant la date du geste vaccinal, le type de vaccin utilisé, le numéro du lot et le nom du médecin vaccinateur. Ces mentions ont valeur de certificat de vaccination dans notre pays.

II Raisons du choix de la voie d'injection

A Tolérance

La relation entre la réactogénicité et la voie et le site d'administration d'un vaccin a déjà été bien documentée dans la littérature.

En 1982, Bergeson *et al.* [28.6] notaient moins de réactions secondaires sévères, de douleurs et de contractures lorsque le vaccin était injecté dans le muscle deltoïde par rapport au muscle de la cuisse. L'injection du vaccin dans le muscle triceps était déconseillée afin d'éviter une atteinte du nerf radial. Enfin, l'injection dans la cuisse, plus facilement visualisée par l'enfant, pouvait ainsi occasionner plus d'appréhension et de peur.

En 1984, Baraf *et al.* [28.10] ont étudié les réactions locales et générales après vaccination diphtérique-tétanique-coquelucheuse, administrée par voie intramusculaire dans la fesse, dans la partie antérieure moyenne ou latérale haute de la cuisse et dans la région deltoïdienne chez l'enfant. On notait moins de réactions locales à type d'œdème ou de douleur et moins de réactions fébriles lorsque le vaccin était administré par voie intramusculaire dans la fesse par rapport à l'injection faite dans la région antérieure moyenne de la cuisse. En revanche, la somnolence et le cri persistant ont été plus fréquents après vaccination dans la fesse.

En 1989, Ipp *et al.* [28.7] ont étudié chez des nourrissons de 18 mois les réactions secondaires après vaccination diphtérique, tétanique, coquelucheuse et poliomyélitique, administrée par voie intramusculaire soit dans la partie antérolatérale de la cuisse avec une aiguille de 16 ou de 25 mm, soit dans le muscle deltoïde avec une aiguille de 16 mm. Les réactions locales étaient moindres lorsque le vaccin était injecté dans la cuisse par rapport à l'injection dans le deltoïde. En revanche, lorsque le vaccin était injecté dans la cuisse, les douleurs étaient plus intenses et l'hypomotilité du membre plus marquée. L'augmentation de la longueur de l'aiguille de 16 à 25 mm réduisait de façon significative les réactions locales à type de douleur et d'œdème mais n'avait pas d'influence sur les réactions générales.

Diggle *et al.* ont comparé chez 696 nourrissons la tolérance et

l'immunogénicité d'un vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche et *Haemophilus influenzae* type b et d'un vaccin conjugué antiméningococcique C, administré par une injection intramusculaire effectuée dans chaque cuisse, avec trois types d'aiguilles différents: de large calibre (23 G) et longue de 25 mm, de calibre plus étroit (25 G) et plus courte (16 mm), et de calibre plus étroit (25 G) et longue de 25 mm. Les réactions locales (induration, rougeur, œdème) ont été moindres avec les aiguilles longues ($p = 0,0001$) et les rares réactions importantes n'ont été observées qu'avec les aiguilles courtes. Le diamètre de l'aiguille n'intervenait pas, même pour la douleur. Quant à la longueur, une aiguille longue (25 mm) n'avait que des avantages, tant pour la tolérance que pour l'immunogénicité [28.11].

Les vaccins adsorbés sur adjuvant tel que l'hydroxyde d'aluminium (DTCoq-Polio, DTCoq, anti-hépatites A et B) exposent plus fréquemment que les vaccins sans adjuvant à des réactions locales inflammatoires, avec possibilité d'irritation locale, voire de formation de granulomes ou de nodules inflammatoires pouvant évoluer vers l'abcédation et la nécrose [28.4]. Ces réactions s'observent d'autant plus volontiers que le vaccin est administré superficiellement. C'est pour cette raison qu'il est recommandé de les administrer par voie intramusculaire profonde [28.3 , 28.4].

L'hydroxyde d'aluminium contenu dans ces vaccins peut persister longtemps dans les macrophages rassemblés autour des fibres musculaires et donner lieu à une lésion microscopique, nommée «myofasciite à macrophages». À ce jour, les éléments disponibles indiquent que bien que l'aluminium vaccinal puisse persister au site d'injection pendant des années («tatouage vaccinal»), cela ne reflète en aucun cas l'existence d'une atteinte inflammatoire diffuse et n'est pas associé à une maladie systémique diffuse [28.12].

Les vaccins non adsorbés, comme les vaccins à virus vivants atténués (fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle), à virus tués (grippe, polio injectable) ou les polysaccharides capsulaires (*Haemophilus influenzae* type b, pneumocoque, méningocoque et typhoïde) sont bien tolérés, tant par voie sous-cutanée qu'intramusculaire.

B Immunogénicité

Le rôle de la voie d'injection sur la réponse immune a fait l'objet de divers travaux qui ne permettent pas de répondre de façon univoque.

Ceux consacrés au vaccin anti-hépatite B sont les plus nombreux. Ils ont montré une meilleure immunogénicité lorsque le vaccin était administré en primovaccination par voie intramusculaire dans le deltoïde que par voie sous-cutanée, dans la fesse ou la fosse sous-épineuse [28.13]. Cependant, la voie d'injection n'influence pas le pourcentage des répondeurs lors des injections de rappel.

Fessar *et al.* [28.14] observent de meilleurs résultats après vaccination contre l'hépatite B lorsque le vaccin est injecté dans le muscle deltoïde par rapport à l'injection intramusculaire dans la fesse. Chez certains enfants, pour des raisons d'épaisseur variable du panicule adipeux, l'incertitude demeure lorsqu'une

injection intramusculaire est réalisée dans la fesse.

Pour le vaccin grippal, il a aussi été montré, chez le sujet âgé, une meilleure réponse immune lors d'administration intramusculaire deltoïdienne par rapport à l'injection dans la fesse.

C'est pour le vaccin antirabique que la recommandation de vaccination intramusculaire est la plus clairement documentée [28.15].

Dennehy *et al.* [28.16], lors d'une étude comparative du vaccin antivaricelleux injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ne trouvent aucune différence en ce qui concerne la tolérance et l'immunogénicité, quel que soit le mode d'injection.

Dans les travaux déjà cités de Diggle *et al.* [28.11] sur la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin combiné diphtérie, tétanos, coquelucheux entier, *Haemophilus influenzae* type b et d'un vaccin conjugué antiméningococcique C, administré par voie intramusculaire avec trois types d'aiguilles différentes (de calibre de 23 G et de 25 mm de longueur, de calibre de 25 G et de 16 mm ou 25 mm de longueur), l'auteur rapporte un taux plus élevé d'anticorps pour les valences diphtériques lors de l'utilisation de longues aiguilles de 25 mm. De même, le vaccin conjugué antiméningococcique C fournit une meilleure réponse immune avec de longues aiguilles.

Au total, les vaccins pour lesquels un adjuvant est nécessaire sont plus immunogènes quand ils sont injectés par voie intramusculaire que par voie sous-cutanée.

III Futurs modes d'administration

A Immunisation par voie transdermique

La plupart des immunisations conventionnelles reposent sur l'utilisation d'aiguilles et de seringues. À côté des risques de blessure par aiguille, l'OMS estime que chaque année de 80 000 à 160 000 nouvelles infections à VIH, de 2,3 à 4,7 millions de cas d'hépatite C et 8 à 16 millions de cas d'hépatite B sont dus à la réutilisation d'aiguilles ou de seringues usagées. Ces risques majeurs additionnés à la phobie de l'aiguille ont conduit à développer d'autres systèmes de délivrance de vaccins par injections transdermiques sans aiguilles ou par applications de topiques [28.17].

1 Différents dispositifs transdermiques: appareils à injection à jet liquide ou stylo injecteur sous pression sans aiguille

Technologie inventée en France par Sales-Girons et Galante et rapportée par Béclard à l'Académie de médecine en 1866, l'hydropuncture ou l'aquapuncture est un jet capillaire de liquide projeté sur la peau avec la force de 25 atmosphères. Redécouvert aux États-Unis en 1940 sous forme d'hypospray pour des enfants diabétiques, ces appareils vont être largement développés pour les vaccinations de masse des recrues militaires américaines puisqu'ils délivrent de 600 à 1 000 injections à l'heure. Actuellement, ce sont des dispositifs sans aiguille qui propulsent à haute vitesse, de l'ordre de 100 m/s, un liquide sous

haute pression à travers la peau. Ce vaccin liquide pénètre dans la peau, au contact des cellules de Langherans, dans le tissu sous-cutané et dans le muscle [28.18]. La pénétration varie en fonction de l'épaisseur de la peau, de la taille de l'orifice de l'appareil, de la vitesse et de la pression atteinte [28.19].

Les injections à pression se sont révélées efficaces pour administrer différents vaccins vivants (rougeole, variole) et inactivés (choléra, hépatite B, grippe et poliomyélite).

La réponse immune induite est équivalente ou supérieure à celle induite par injection avec aiguille.

De nombreux appareils à système à usage unique vont alors se développer, dont le pistolet injecteur (Mini-Imojet), produit par l'Institut Mérieux, pour la vaccination antigrippale, fonctionnant à l'aide de cartouches préremplies (Imule).

Cependant, les douleurs et les réactions locales au site d'injection sont plus fréquentes que celles entraînées par les vaccins traditionnels. De même, les dispositifs à usage multiple ont été progressivement abandonnés au profit des appareils à usage unique en raison des risques de contamination possible. En 2002, le CDC et l'ACIP en réservent les indications à des situations extrêmes de type bioterrorisme ou pandémie.

2 Patches vaccinaux

L'efficacité de la barrière immune formée par la peau est principalement liée à la présence de cellules de Langherans, puissantes cellules présentatrices d'antigènes, siégeant dans l'épiderme sous la couche cornée en grande abondance (500 à 1 000 cellules par mm²). Ces cellules de Langherans jouent un rôle central dans l'initiation de la réponse immune [28.20]. C'est donc une voie très attractive pour la délivrance des vaccins. Une diffusion des vaccins ADN par perméation à l'aide de patch topique a été appliquée avec succès mais des problèmes technologiques liés à la taille des particules rendent ce procédé encore du domaine expérimental [28.20].

B Immunisation par voie muqueuse

Ces vaccins muqueux induisent une réponse immunitaire protectrice à la fois muqueuse et systémique, à l'inverse des vaccins injectables traditionnels qui n'entraînent qu'une immunité protectrice systémique. Ils sont de plus dénués d'effets secondaires car ils évitent le contact direct entre les composants des vaccins et la circulation systémique [28.21]. Sur le plan pratique, ces vaccins indolores, d'administration facile, pourraient être pris directement par un adulte sans intervention médicale.

Cette immunisation par voie muqueuse utilise soit des vecteurs viraux vivants atténués, soit des systèmes permettant une libération intermittente et retardée d'antigènes (liposomes ou microsphères de polymères biodégradables), soit des vaccins adsorbés à un adjuvant puissant type toxine cholérique ou toxine thermolabile d'*Escherichia coli* [28.21].

1 Immunisation par voie orale

Longtemps après l'introduction du premier vaccin par voie orale, le vaccin antipoliomyélitique vivant, d'autres vaccins oraux ont vu le jour, contre la fièvre typhoïde, le choléra, la grippe et tout récemment le rotavirus.

Après les premières approches vaccinales d'efficacité modeste, un vaccin antirotavirus vivant atténué, obtenu par réassortiment génétique entre une souche simienne et des souches humaines, a été mis au point (Rotashield®), dont les essais en Finlande, aux États-Unis et au Venezuela, entre 1993 et 1995, ont conclu à une bonne efficacité contre les formes sévères de gastro-entérites. Les études de tolérance ont montré que le profil de ce vaccin était comparable au vaccin monovalent, avec des réactions fébriles. Commercialisé en 1998, il a été retiré du marché en 1999 du fait de la survenue d'invaginations intestinales aiguës chez le petit nourrisson. Aussi, les firmes se sont-elles engagées, après la mise sur le marché de ces deux nouveaux vaccins antirotavirus (Rotarix® et Rotateq®), à suivre l'incidence de survenue des invaginations intestinales aiguës, à la demande de l'Agence européenne du médicament.

2 Immunisation par voies respiratoire et nasale

Les muqueuses des voies aériennes supérieures et inférieures sont des portes d'entrée privilégiées pour de nombreux agents infectieux, et particulièrement les virus (rhinovirus, adénovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial, virus influenza, virus para-influenza et métapneumovirus). Les tissus lymphoïdes différenciés (NALT et BALT) présents au sein de l'arbre respiratoire sont efficaces pour induire une réponse immune protectrice.

La délivrance intranasale de vaccins par l'intermédiaire de sprays dans les narines est un mode attractif d'immunisation. La tolérance locale est très inégale: bonne pour certains auteurs, de vives douleurs cuisantes ont été rapportées par d'autres.

Les résultats de l'immunisation muqueuse sont décevants à ce jour vis-à-vis du virus respiratoire syncytial malgré l'efficacité démontrée d'IgA anti-VRS par immunothérapie [28.22 , 28.23].

Les avancées les plus spectaculaires portent sur la vaccination antigrippale par spray nasal. En 1992, Tamura *et al.* constatent, après inoculation par voie nasale d'un vaccin trivalent inactivé adjuvé à une sous-unité B de la toxine cholérique, une plus grande quantité d'anticorps locaux IgA qu'après injection sous-cutanée du vaccin trivalent antigrippal, et une augmentation globale de la réponse anticorps avec l'adjuvant [28.24].

La survenue de paralysie faciale après vaccination grippale par voie intranasale (vaccin inactivé) en Suisse est un exemple de plus pour souligner l'intérêt de la surveillance postmarketing de ces vaccins muqueux [28.25].

Le vaccin peut être administré en présence de pathologies mineures mais cependant la présence d'une congestion nasale peut empêcher la délivrance du vaccin aux muqueuses nasopharyngées et nécessite de retarder le geste

vaccinal jusqu'à résolution complète de la maladie.

Les vaccins vivants atténués administrés par voie nasale stimulent tous les mécanismes immunitaires (anticorps sériques, anticorps tissulaires, lymphocytes cytotoxiques) de façon plus large et plus longue que les vaccins inactivés administrés par voie parentérale. Il reste à maîtriser le problème de leur stabilité génétique et de leur réactogénicité.

L'immunisation par aérosol permet l'induction d'une réponse immune spécifique au niveau nasal et pulmonaire mais également à distance, au niveau des sites muqueux distants (intestinaux et génitaux), associée à une réponse systémique significative [28.26 , 28.27]. L'utilisation d'aérosols a été proposée pour la vaccination antirougeoleuse. Si la vaccination de rappel par aérosol a été plus immunogène que le vaccin traditionnel, il n'en est pas de même en primo-immunisation [28.28], où l'immunogénicité est plus faible avec la méthode d'aérosolisation.

Les infections des voies aériennes supérieures répétées chez le nourrisson peuvent interférer avec la qualité de la réponse immune muqueuse [28.29].

3 Immunisation par voie génitale ou rectale

L'immunisation par application de topiques à base de crème a été envisagée pour la prévention des maladies sexuellement transmissibles [28.30 , 28.31 , 28.32 , 28.33]. L'utilisation de vaccins ADN semble donner des résultats prometteurs chez l'animal.

4 Immunisation par voie sublinguale ou conjonctivale

L'efficacité des immunisations oculaires ou sublinguales a été rapportée mais les études restent au stade expérimental chez l'animal [28.31 , 28.32 , 28.33].

Au total, le développement de vaccins muqueux efficaces passe par l'élaboration de vecteurs (microparticules de polymères, liposomes, vecteurs viraux ou bactériens atténués) capables de délivrer intacts les principes vaccinaux aux sites d'induction du système immunitaire muqueux et par l'association à de puissants adjuvants (toxines bactériennes, monophosphoryl lipide A) spécifiques du système immunitaire muqueux [28.21].

Ces vaccins muqueux seraient parfaitement adaptés à des campagnes de vaccination de masse dans les pays en voie de développement mais leur coût élevé pourrait être un frein à leur mise en place dans la prévention des maladies infectieuses transmissibles.

Retour au début

Conclusion

La vaccination est un acte médical à part entière qui engage la responsabilité du médecin. Comme tout geste médical, la pratique de la vaccination doit être expliquée et consentie. La possibilité d'effets indésirables doit être évoquée. Le développement prometteur des vaccins muqueux et transdermiques rendra probablement ce geste médical moins technique et moins douloureux. C'est à

ce prix que l'acceptabilité des vaccins et une meilleure couverture vaccinale seront obtenues.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[28.1] Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, Peter G. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th edition. Philadelphia: Elsevier, 2004: 91-122. Cité ici

[28.2] Fulginiti VA. Practical aspects of immunization practice. In: Fulginiti VA, ed. Immunization in Clinical Practice. Philadelphia: JB Lippincott, 1982: 49-55. Cité ici

[28.3] Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2002; 51 (RR-2): 1-35. Cité ici

[28.4] American Academy of Pediatric. Active immunization. In: Pickering LK, ed. «Red Book»: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatric, 2003: 7-53. Cité ici

[28.5] Cohen R, Gaudelus J, Guerin N, Floret D, Dufour V. Vacciner avec le BCG-SSI: mode d'emploi et réponses aux questions que vous vous posez. Med Enf 2006: 385-92. Cité ici

[28.6] Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. Intramuscular injections in children. Pediatrics 1982; 70: 944-8. Cité ici

[28.7] Ipp MM, Gold R, Goldbach M et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. Pediatrics 1989; 83: 679-82. Cité ici

[28.8] Mayer M, Romain O. Paralysie sciatique après injection intrafessière chez l'enfant: un risque toujours d'actualité. Arch Pediatr 2001; 8: 321-3. Cité ici

[28.9] Marcuse EK, MacDonald NE. Vaccine injury. No reports [Letter]. Pediatrics 1997; 99: 144. Cité ici

[28.10] Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions and dose. Pediatrics 1984; 73: 31-6. Cité ici

[28.11] Diggle L, Deeks JJ, Pollard AJ. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. Br Med J 2006; 333: 571-80. Cité ici

[28.12] Siegrist CA. Vaccine adjuvants and macrophagic myofasciitis. Arch Pediatr 2005; 12: 96-101. Cité ici

- [28.13] Shaw FE, Guess HA, Roets JM. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425-9. Cité ici
- [28.14] Fessard O, Riche O, Cohen JHM. Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1988; 6: 469. Cité ici
- [28.15] Fisbein DB, Sawyer LA, Reid-Sanden FL, Weir EH. Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area. *N Engl J Med* 1988; 318: 124-5. Cité ici
- [28.16] Dennehy PH, Reisinger KS, Blatter MM et al. Immunogenicity of subcutaneous versus intramuscular OKA/Merck varicella vaccination in healthy children. *Pediatrics* 1991; 88: 604-5. Cité ici
- [28.17] Mitragotri S. Immunization without needles. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 905-16. Cité ici
- [28.18] Partidos CD. Delivering vaccines into the skin without needles and syringes. *Expert Rev Vaccines* 2003; 6: 753-61. Cité ici
- [28.19] Weniger BG. Conférence CDC: Innovate administration systems for vaccines. Rockville, Maryland, USA, 18-19 décembre 2003. Cité ici
- [28.20] Kendall M. Engineering of needle-free physical methods to target epidermal cells for DNA vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 4651-6. Cité ici
- [28.21] Bout D, Mévélec MN, Velge-Roussel F, Dimier-Poisson L, Lebrun M. Vaccins muqueux. *Arch Pediatr* 2003; 10: 565-70. Cité ici
- [28.22] Denis F, Alain S, Hantz S, Lagrange P. Vaccination antivirale et immunité muqueuse respiratoire. Un concept séduisant pour des résultats encore décevants. *Presse Med* 2005; 34: 1245-53. Cité ici
- [28.23] Gaudelus J. Vaccination anti-virus respiratoire syncytial. *Virologie* 2003; 7: S170-S176. Cité ici
- [28.24] Tamura SI, Ito Y, Asanuma H, Hirabayashi Y, Nagamine T, Alzawa C et al. Cross-protection against influenza virus infection afforded by trivalent inactivated vaccines inoculated intra nasally with cholera toxin B submit. *J Immunol* 1992; 149: 981-8. Cité ici
- [28.25] Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350: 896-903. Cité ici
- [28.26] Lehner T, Wang Y, Ping L et al. The effect of route of immunization on mucosal immunity and protection. *J Infect Dis* 1999; Suppl 3: S489-492. Cité ici
- [28.27] Giudice EL, Campbell JD. Needle-free vaccine delivery. *Adv Drug Deliv*

Rev 2006; 58 (1): 68-89. Cité ici

[28.28] Wong-Chew RM, Islas-Romero R, Garcia-Garcia M et al. Immunogenicity of aerosol measles vaccine given as the primary measles immunization to nine-monthold Mexican children. *Vaccine* 2006; 24: 683-90. Cité ici

[28.29] Simasathien S, Migasena S, Bellini W, Samakoses R, Pitisuttiham P, Bupodom W et al. Measles vaccination of Thai infants by intranasal and subcutaneous routes: possible interference from respiratory infections. *Vaccine* 1997; 15: 329-34. Cité ici

[28.30] Kozlowski PA, Cu-Uvin S, Neutra MR, Flanigan TP. Comparaison of the oral, rectal, and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women. *Infect Immun* 1997; 65: 1387-94. Cité ici

[28.31] O'Hagan DT, Rappuoli R. Novel approaches to pediatric vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58 (1): 29-51. Cité ici

[28.32] De Magistris MT. Mucosal delivery of vaccine antigens and its advantages in pediatrics. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58 (1): 52-67. Cité ici

[28.33] Azad N, Rojanasakul Y. Vaccine deliverycurrent trends and future. *Curr Drug Deliv* 2006; 3 (2): 137-46. Cité ici

Chapitre 29 Vaccinations et Maladies Sous-Jacentes

Robert Cohen

Nicole Guérin

Joël Gaudelus

Points essentiels

Les recommandations vaccinales s'adressent avant tout à des personnes en bonne santé. Chez les sujets atteints de maladie aiguë ou chronique, il est nécessaire d'évaluer individuellement le rapport bénéfices/risques du vaccin: quelle est son utilité et quels sont les risques potentiels? Des maladies bénignes, sans altération de l'état général comme une rhinopharyngite, une otite, une diarrhée modérée, même accompagnées de fièvre, ne sont pas des contre-indications à une injection vaccinale. Dans une famille compliante, en absence de retard dans le calendrier vaccinal, on peut différer une injection vaccinale de quelques jours à quelques semaines, mais lorsque ces conditions ne sont pas remplies, le fait de ne pas vacciner un patient présentant une affection mineure peut constituer une réelle perte de chance de le protéger.

Les maladies aiguës sévères doivent bien entendu faire différer la vaccination.

Pour les maladies chroniques, les principes sont de ne jamais vacciner en période de poussée de la maladie, et de vacciner avec l'accord de l'équipe qui assure le suivi de cette maladie. Des contre-indications spécifiques pour tel ou tel vaccin peuvent exister.

Chez les sujets immunodéprimés, le programme vaccinal doit être défini en collaboration avec l'équipe qui a en charge l'enfant. Sur ce terrain, les vaccins inactivés n'exposent pas à des risques particuliers sauf à une inefficacité. Les vaccins à virus vivant sont contre-indiqués, mais cette contre-indication peut n'être que relative, en fonction de la maladie sous-jacente et du degré d'immunosuppression. L'entourage de ces enfants doit être correctement immunisé, par la maladie naturelle ou par une vaccination: varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, auxquels il faut ajouter la grippe tous les ans.

Chez les enfants nés de mère séropositive pour l'infection à VIH, avant les résultats d'examens permettant de déclarer l'enfant infecté ou non, tous les vaccins sont possibles sauf le BCG, qui reste contre-indiqué en cas d'infection.

Dans ce chapitre, sont rappelés les principaux éléments concernant la vaccination et les maladies auto-immunes, les sujets immunodéprimés du fait de la maladie, ou du traitement de cette maladie (chimiothérapie, corticothérapie), les asplénies, qu'elles soient anatomiques ou fonctionnelles comme la drépanocytose, les maladies neurologiques, les troubles de l'hémostase, les sujets atopiques ou allergiques, le syndrome de Kawasaki, la mucoviscidose, le syndrome néphrotique.

Les recommandations vaccinales s'adressent avant tout aux personnes en bonne santé. Chez les sujets atteints de maladies aiguës ou chroniques, pour chaque vaccination, il est légitime de s'interroger sur son utilité, ses risques

éventuels et le rapport bénéfice/risque pour le patient.

I Maladies aiguës

Il n'y a aucune preuve qu'une vaccination effectuée au cours d'une maladie aiguë ait une efficacité réduite ou un risque d'effets indésirables augmenté. En pratique, les éventuels inconvénients de vacciner un patient présentant une affection aiguë sont que, d'une part, les réactions secondaires de la vaccination s'ajoutent aux symptômes de l'affection sous-jacente (compliquant ainsi sa prise en charge) et que, d'autre part, les manifestations de la maladie risquent d'être considérées à tort comme des complications de la vaccination. De ce fait, lorsqu'on est en présence d'une maladie aiguë sévère ou de gravité moyenne, qu'il s'agisse d'un vaccin inactivé ou d'un vaccin vivant, il est préférable de retarder l'injection jusqu'à la guérison.

En revanche, des affections mineures (maladies bénignes, sans atteinte de l'état général), comme une rhinopharyngite, une otite, une laryngite, une bronchite ou une diarrhée modérée, même accompagnées de fièvre, ne sont pas des contre-indications, même temporaires, à une injection vaccinale (y compris par un vaccin vivant atténué) [29.1 , 29.2]. Le *tableau 29.1* donne les principales fausses contre-indications des vaccinations. Le contexte sociomédical doit être évidemment pris en compte: dans une famille très compliante aux vaccinations, en l'absence de tout retard dans le calendrier vaccinal, on peut effectivement différer la vaccination de quelques semaines, mais dans d'autres cas, le fait de ne pas vacciner un patient présentant une affection mineure peut constituer une réelle perte de chance de le protéger, et cette occasion de vacciner ne doit alors pas être manquée [29.3].

Tableau 29.1 Fausses contre-indications des vaccinations

-
- Affection bénigne (avec ou sans traitement antibiotique ou autre)
 - Contact avec un sujet atteint de maladie contagieuse
 - Convalescence d'une maladie infectieuse
 - Grossesse ou allaitement dans l'entourage
 - Terrain allergique ou allergie à un antigène non présent dans le vaccin
 - Test tuberculinique prévu
-

II Maladies chroniques

La vaccination de patients présentant une maladie chronique demande de déterminer, d'une part, le degré d'utilité de la vaccination envisagée et, d'autre part, si cette vaccination comporte un risque particulier pour le patient, afin d'en évaluer le rapport bénéfice/risque [29.4 , 29.5].

Le bénéfice potentiel d'une vaccination dépend de l'immunité existante (le

bénéfice étant nul si l'immunité a déjà été acquise par exposition, comme pour la rougeole... ou par immunisation préalable), du risque d'exposition à l'agent pathogène, de la sévérité de l'affection chronique considérée et des capacités du patient à induire des réponses vaccinales protectrices (compétence immunitaire).

Le risque potentiel d'une vaccination comporte, d'une part, le danger d'utiliser des vaccins vivants chez les patients immunodéficients et, d'autre part, celui de l'exacerbation d'une pathologie sous-jacente.

A Maladies auto-immunes

De très nombreuses affections entrent dans le champ des maladies auto-immunes [29.6]: lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde, anémie hémolytique, purpura thrombopénique, myasthénie, thyroïdite, mais aussi diabète de type 1, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré...

Si la prévalence de chacune des maladies auto-immunes est relativement faible, l'ensemble des maladies auto-immunes toucherait 5% de la population dans les pays développés, où l'incidence de certaines d'entre elles semble augmenter. Le risque d'exacerbation est fréquemment évoqué chez les patients ayant une maladie auto-immune. En effet, certaines réactions vaccinales sont de nature immunologique, l'antigène jouant le rôle de déclencheur d'une réaction de type vascularite (arthrite, uvéite, éruption). La quantité d'antigène vaccinal étant très limitée, ces complications le sont également, à condition que ne s'y ajoute pas une réaction croisée avec un antigène du soi du patient. Cela reste cependant théorique. Ce risque d'exacerbation est à évaluer en fonction de la pathologie préexistante et du vaccin (antigène, adjuvant...), en s'aidant des données publiées dans la littérature de façon à déterminer un rapport bénéfices/risques individuel.

À l'heure actuelle, aucune étude clinique ne fait craindre un risque accru d'exacerbation d'une maladie auto-immune par une vaccination.

Naturellement, ce risque, même rarissime, ne peut être formellement exclu pour un patient dont la prédisposition génétique ne peut être identifiée. Il convient donc de déterminer de façon individuelle les avantages et les risques éventuels d'une vaccination. La comparaison du bénéfice potentiel d'une vaccination et du risque induit peut alors être réalisée, en tenant compte des données de la littérature (population générale, groupes à risques) et de celles de l'histoire spécifique du patient.

Bien entendu la vaccination doit être effectuée à distance d'une poussée de la maladie (quelques mois) et en tenant compte des traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, produits sanguins, anticoagulants...).

Le *tableau 29.2* présente les risques spécifiques des vaccinations au cours de certaines pathologies.

B Patients immunodéprimés

Le programme vaccinal ne peut être défini qu'avec l'équipe qui a en charge l'enfant [29.9]. L'entourage doit être correctement vacciné contre la

coqueluche (nécessité d'un rappel à 11-13 ans), la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle quand on ne retrouve pas d'antécédent de varicelle à l'interrogatoire, et la grippe.

Globalement, en cas d'immunodépression, qu'elle soit congénitale ou acquise, les vaccins inactivés n'exposent pas à des risques particuliers, sauf à une inefficacité, mais les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués:

- la vaccination par certains vaccins vivants (rougeole, varicelle...) est cependant possible dans certains cas, en fonction de la maladie sous-jacente, du degré d'immunosuppression, et le risque de la maladie doit être évalué avec l'équipe d'immuno-hématologie;
- pour les vaccins inactivés, il faut penser à contrôler les sérologies postvaccinales.

Il faut par ailleurs tenir compte des éventuels traitements reçus (immunoglobulines, corticoïdes, immunosuppresseurs).

Le *tableau 29.3*, adapté du guide canadien d'immunisation, donne les principes généraux de la vaccination chez les immunodéprimés [29.10].

Le *tableau 29.4* donne les contre-indications éventuelles à différents vaccins dans les déficits immunitaires congénitaux.

1 Enfants nés de mères séropositives pour l'infection à VIH

À la naissance (avant le diagnostic d'infection ou non chez l'enfant), tous les vaccins sont possibles, sauf le BCG. Si le diagnostic n'est pas confirmé, l'enfant devra suivre un calendrier vaccinal normal. Si le diagnostic d'infection à VIH est confirmé, les vaccins inactivés ne seront pas contre-indiqués (il faut cependant vérifier les anticorps postvaccinaux en cas de déficit immunitaire) mais les vaccins viraux vivants ne seront autorisés qu'en cas d'absence de déficit ou en cas de déficit modéré.

Tableau 29.2 Risques spécifiques des vaccinations au cours de certaines pathologies

Purpura thrombopénique idiopathique

La survenue de PTI après vaccination est un événement connu mais rare et généralement considéré comme fortuit sauf pour la vaccination rougeole-rubéole-oreillons (ROR) [29.7]. Le risque d'une thrombopénie après ROR est environ de 1 sur 30 000. Quelques cas de récurrences de PTI après vaccination ROR avaient abouti à la recommandation de ne pas vacciner les enfants ayant des antécédents de PTI. Ce risque de récurrence n'a pas été confirmé et des antécédents de thrombopénie (idiopathique ou même après ROR) ne sont plus qu'une indication à des mesures de précaution [29.8]. Le risque de thrombopénie étant au moins 10 fois plus élevé en cas de rougeole ou rubéole, qui ont aussi d'autres complications, la vaccination semble clairement bénéfique pour un enfant non vacciné.

Purpura rhumatoïde

Cette vascularite n'est une contre-indication à aucun vaccin. Un petit nombre de cas ont été décrits au décours de l'administration de vaccins contre la grippe, la rougeole, l'hépatite B, le pneumocoque et récemment le méningocoque C, mais sans qu'aucune relation de causalité puisse être reconnue. Il suffit, comme pour la majorité des maladies à participation immunitaire, de proposer les vaccins à une distance de 6 mois des poussées et d'éventuels traitements immunosuppresseurs.

Sclérose en plaques

En 2005, les résultats d'une dizaine d'études réalisées en France, en Angleterre, au Canada et aux États-Unis ont abouti à la conclusion que le risque d'une sclérose en plaques n'était pas augmenté de façon significative par la vaccination contre l'hépatite B, ni d'ailleurs par les autres vaccinations analysées (voir 16).

Même les personnes déjà atteintes d'une sclérose en plaques peuvent être vaccinées contre l'hépatite B pendant une phase de rémission, si elles font partie d'un groupe à risques élevés. Il n'y a pas non plus de risque identifié à vacciner des personnes dont le risque génétique d'avoir une sclérose en plaques est augmenté parce qu'un membre de la famille présente déjà cette maladie.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Des cas de SGB ont été décrits avec de très nombreux vaccins: rougeole, grippe, poliomyélite orale, BCG, hépatite B, diphtérie, tétanos, poliomyélite à virus inactivé... En fait l'analyse des cas publiés montre que, d'une part, la durée écoulée entre la vaccination et la survenue du syndrome est très variable selon les publications et, d'autre part, que les données publiées n'ont pas de valeur suffisante pour établir la causalité d'une relation pour l'ensemble des vaccins [29.6]. Pour deux vaccins cependant, l'association entre la vaccination et le SGB ne fait pas beaucoup de doute:

- les vaccins contenant la valence tétanique: le syndrome de GB survenu dans les semaines suivant un vaccin antitétanique est listé par l'*Institut of Medicine* dans la catégorie «*Evidence to suggest causal relationship*» (preuve qui suggère une relation causale). Sa fréquence est estimée à moins de 1/million;
 - un vaccin antigrippal, il y a quelques années: en effet, à la suite de la campagne de vaccination contre la grippe aux États-Unis en 1976-1977 (souches A/New Jersey/8/76), des cas de SGB (1/100 000 vaccinés) ont été décrits dans les 5 semaines suivant la
-

vaccination. Dans les années suivantes, ce phénomène n'a pas été retrouvé.

Le *tableau 29.5* précise le degré du déficit immunitaire en fonction de l'âge et du nombre de lymphocytes CD4. Le vaccin antipneumococcique conjugué et les vaccins antigrippaux sont recommandés chez ces patients.

2 Vaccination après chimiothérapie pour une affection maligne

Il n'existe pas de consensus sur la vaccination ou la revaccination après chimiothérapie. Un travail réalisé dans le cadre de la Société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) a permis, après avoir effectué une synthèse de la littérature, de faire des propositions qui mériteraient d'être validées [29.13].

Tableau 29.3 Principes généraux de la vaccination chez les immunodéprimés (d'après le guide canadien d'immunisation)

- Maximiser les bénéfices de la vaccination tout en réduisant les risques au minimum
 - Ne faire aucune présomption sur le statut immunitaire de la personne au regard d'une maladie donnée, même avec une histoire antérieure d'infection ou de vaccination
 - Vacciner lorsque la réponse immunitaire est maximale, par exemple:
 - avant la détérioration prévisible d'une situation irréversible
 - après l'état d'immunosuppression, si cet état est temporaire
 - à la fin d'une situation d'immunosuppression
 - Envisager la vaccination de l'entourage (varicelle, grippe)
 - Éviter les vaccins vivants autant que possible, à moins que:
 - des données scientifiques ne soutiennent leur utilisation
 - le risque de la maladie ne dépasse grandement le risque lié à la vaccination
 - S'attendre à ne pas avoir une réponse immunitaire aux vaccins inactivés aussi forte que chez un enfant immunocompétent
 - Vérifier fréquemment le statut immunitaire et administrer des doses de rappel au besoin
 - Utiliser l'immunisation passive lorsqu'un bénéfice en est attendu
-

Tableau 29.4 Contre-indications des différents vaccins dans les déficits immunitaires congénitaux les plus fréquents

Contre-indications	Pathologie
Aucun vaccin n'est contre-indiqué	Déficits en complément Déficit en IgA Déficit en sous-classe d'IgG (sauf si traitement par immunoglobulines)
BCG	Déficits de la phagocytose Déficit de l'immunité cellulaire Déficit de l'immunité humorale (autres)
Vaccins vivants viraux atténués	Déficit de l'immunité cellulaire* Déficit de l'immunité humorale (autres)
Vaccins inactivés	Aucune contre-indication Vérifier les anticorps antivaccinaux

* Pour le syndrome de Di George, la contre-indication est relative, et fonction des taux T4 et T8 et des réponses aux vaccins inactivés [29.11 , 29.12].

Tableau 29.5 Classification du degré de déficit immunitaire chez les enfants infectés par le VIH en fonction de l'âge (d'après Pickering [

Immunosuppression	Âge					
	< 1 an		1 à 5 ans		> 6 ans	
	CD4 (n)	CD4 (%)	CD4 (n)	CD4 (%)	CD4 (n)	CD4 (%)
Absence	> 1 500	> 25	> 1 000	> 25	> 500	> 25
Modérée	> 750	> 15	> 500	> 15	> 200	> 15
Sévère	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Les principes en sont les suivants:

- si l'enfant n'a pas été vacciné avant sa maladie, il faudra le vacciner après arrêt de sa chimiothérapie, après un délai qui varie en fonction du vaccin et du type de chimiothérapie. D'une façon générale, il faut respecter le délai nécessaire à la récupération d'un taux de lymphocytes > 1 500/mm³;

- si l'enfant a été partiellement ou totalement vacciné, il est nécessaire de faire un dosage des anticorps vaccinaux de façon à adapter le nombre d'injections nécessaires pour assurer sa protection.

a Après chimiothérapie conventionnelle

Un délai de 3 mois après l'arrêt du traitement est à respecter pour vacciner contre la diphtérie, le tétanos, la polio, la coqueluche, le pneumocoque chez l'enfant de moins de 2 ans. Les vaccinations anti-*Haemophilus b* et antipneumocoque doivent être ajoutées chez les moins de 5 ans. Il ne faut pas oublier le rappel de coqueluche à 11-13 ans.

Un délai de 6 mois après l'arrêt du traitement est nécessaire pour les vaccins à virus vivant (ROR, chez les sujets séronégatifs).

La vaccination contre la varicelle apparaît légitime chez les sujets séronégatifs à distance de la chimiothérapie. Les vaccins antivarielleux actuellement disponibles n'ont pas l'AMM pendant la chimiothérapie, contrairement au vaccin antérieur qui avait abouti aux recommandations de la conférence de consensus en 1998.

b Après chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches périphériques ou d'une maladie de Hodgkin

Le délai après arrêt de la chimiothérapie pour administrer les vaccins inactivés (DTP, Hib, coqueluche) est de 6 mois. Il est de 1 an pour les vaccins à virus vivant.

3 Vaccination et corticothérapie

Ni la dose, ni la durée d'une corticothérapie susceptible de provoquer une immunodépression chez un enfant par ailleurs en bonne santé ne sont connues avec précision. En dépit de ces incertitudes, l'attitude suivante peut être proposée chez les enfants traités par corticoïdes pour une maladie non immunodéficiente [29.14]:

Peuvent être vaccinés normalement, les patients recevant:

- une corticothérapie locale, quel qu'en soit le type: inhalation, infiltration, crème ou pommade, collyre. Cependant les vaccins à virus vivant doivent être évités s'il existe des signes cliniques ou biologiques évoquant une immunodépression (application prolongée de corticoïdes cutanés par exemple). Dans ce cas, il est recommandé d'attendre 1 mois après l'arrêt du traitement;
- une opothérapie substitutive;
- une dose ≤ 2 mg/kg/j de prednisone (ou ses équivalents) ou de moins de 20 mg/j pour un enfant de poids de plus de 10 kg.

Pour les enfants traités par une dose ≥ 2 mg/kg/j de prednisone (ou ses équivalents) ou plus de 20 mg/j pour ceux de poids supérieur à 10 kg, l'attitude dépend de la durée du traitement:

- pendant moins de 14 jours: on peut vacciner dès l'arrêt de la

corticothérapie. Certains préfèrent cependant se donner au moins 15 jours d'arrêt chaque fois que possible;

- pendant 14 jours ou plus: différer d'au moins 1 mois après l'arrêt du traitement la vaccination, au moins pour les vaccins à virus vivants.

Chez les enfants ayant une maladie qui en elle-même peut être responsable d'immunodépression et reçoivent par ailleurs une corticothérapie, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins à virus vivant. En fonction des circonstances, une discussion au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfices/risques individuel est indiquée.

4 Vaccination après greffe de moelle osseuse

De nombreux facteurs sont susceptibles d'affecter l'immunité vis-à-vis des maladies à prévention vaccinale après greffe de moelle osseuse [29.14]: immunité du donneur, type de transplantation, intervalle depuis la transplantation, traitement immunosuppresseur, maladie du greffon contre l'hôte... La plupart des transplantés acquièrent l'immunité du donneur, mais on constate parfois une perte de cette immunité en vérifiant la sérologie. La vaccination du donneur avec les anatoxines diphtériques et tétaniques, suivie d'une transplantation immédiate, a pu être recommandée. Cette pratique pourrait théoriquement être utilisée avec tous les vaccins inactivés et les vaccins sous-unitaires. Les vaccins de ce type ne peuvent être administrés au receveur que 12 mois après la greffe, d'où la nécessité, en cas de blessure, de proposer des immunoglobulines antitétaniques. Les données sur la vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et *Streptococcus pneumoniae* sont limitées mais le délai après la transplantation ne doit pas être inférieur à 12 mois, parfois même 2 ans, et le nombre de doses est d'au moins trois: à 12, 14 et 24 mois après la greffe.

Seul le vaccin antipoliomyélitique injectable (vaccin tué) peut être utilisé, non seulement chez le receveur mais aussi dans son entourage, selon le même schéma: 12, 14 et 24 mois.

Deux ans après la greffe de moelle, le vaccin trivalent contre la rougeole, la rubéole et les oreillons peut être proposé si le receveur est jugé immunocompétent. Dans l'intervalle et en cas d'exposition à la rougeole, une immunoprophylaxie passive doit être proposée. Ce vaccin ne doit pas être effectué en cas de réaction du greffon contre l'hôte chronique. Une seconde dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole peut être donnée 1 mois ou plus après la première, à moins que la sérologie effectuée après la première dose ne soit déjà positive. Les données sont insuffisantes pour la vaccination contre la varicelle, qui est contre-indiquée moins de 2 ans après la greffe. Une immunisation passive est nécessaire en cas d'exposition à la varicelle. La vaccination contre la grippe par un vaccin inactivé n'est pas efficace si elle est donnée moins de 7 mois après la greffe, mais doit être administrée 1 an après en raison du risque que représente la grippe pour ces enfants. Seuls les vaccins antigrippaux inactivés peuvent être administrés.

La vaccination contre l'hépatite B n'est pas correctement évaluée chez le greffé, mais sur la base de la réponse à d'autres antigènes protéiques,

l'administration de 3 doses de vaccins au 12^e, 14^e et 24^e mois après la greffe, suivie d'une évaluation des anticorps anti-HBs, paraît raisonnable. Des doses additionnelles (pas plus de 3) peuvent être nécessaires chez les non-répondeurs.

La vaccination contre l'hépatite A doit être envisagée pour les personnes ayant une hépatite chronique ou une maladie du greffon contre l'hôte chronique et pour les personnes originaires des pays endémiques.

5 Vaccination et greffe d'organe solide

Les enfants et adolescents candidats à la greffe doivent être vaccinés avant la greffe [29.14 , 29.15]. Les vaccins vivants sont contre-indiqués aussi longtemps que dure le traitement immunosuppresseur.

Les enfants de plus de 12 mois candidats à une greffe doivent avoir un test sérologique de rougeole, rubéole, oreillons et varicelle avant la greffe et une vaccination en cas de négativité. Un an après la greffe, il faut à nouveau contrôler les anticorps. Les vaccins inactivés ou sous-unitaires (diphtérie, tétanos, coquelucheux acellulaire, Hib, hépatites A et B, pneumococcique conjugué) ne posent pas de problèmes particuliers chez l'enfant greffé. La plupart des experts les pratiquent au moins 6 mois après la greffe.

C Drépanocytose et asplénie

La perte (anatomique ou fonctionnelle) de la rate prédispose aux infections invasives à l'ensemble des bactéries comportant une capsule polysidique, notamment le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* b et le méningocoque. Les aspléniques et les drépanocytaires font non seulement partie des groupes qui présentent le plus haut risque d'infections pneumococciques, mais ces infections ont une gravité particulière chez eux, pouvant conduire, malgré des traitements antibiotiques précoces et adaptés, au décès [29.16].

Le schéma vaccinal proposé par les *Centers for Disease Control* (CDC), l'Académie américaine de pédiatrie, et le calendrier vaccinal français est le suivant: primovaccination par le Prévenar® (pour bénéficier d'une immunité de type thymodépendant sur les 7 sérotypes les plus fréquents et les plus résistants aux antibiotiques) et, à partir de l'âge de 2 ans, rappels avec le vaccin polysidique à 23 valences (pour élargir le spectre):

- pour les enfants vaccinés dans les 6 premiers mois: 3 injections de Prévenar® + 1 rappel de Prévenar® à 12-15 mois, puis Pneumo 23® à partir de 2 ans;
- pour les enfants vaccinés entre 6 mois et 1 an: 2 injections de Prévenar® + 1 rappel de Prévenar® à 16-18 mois, puis Pneumo 23® à partir de 2 ans;
- pour les enfants vaccinés après 1 an: 2 injections de Prévenar® à 2 mois d'intervalle, puis Pneumo 23® à partir de 2 ans.

Il est recommandé de répéter le vaccin polysidique contre les pneumocoques chez les enfants, soit de façon individuelle en fonction de la baisse des anticorps antipneumococciques spécifiques, soit empiriquement après un délai de 5 ans.

L'immunogénicité et vraisemblablement la protection contre les méningocoques restent plus élevées, à tout âge, si la vaccination est précédée par une dose de vaccin conjugué contre le groupe C.

Le vaccin contre les infections à *Haemophilus b* fait partie des vaccins recommandés à tous les enfants de moins de 5 ans en France. La vaccination annuelle contre la grippe est aussi recommandée chez ces patients.

Les enfants qui présentent un *déficit en complément* ont un risque accru d'infections à méningocoque, justifiant une première dose de vaccin méningococcique C conjugué dans l'immédiat et une deuxième dose de vaccin polysidique ACYW135 quelques mois après. Le vaccin conjugué ACYW135, non encore disponible en Europe, devrait modifier ce programme.

D Maladies neurologiques

Avant l'avènement des vaccins anticoquelucheux acellulaires, des manifestations liées temporellement à l'administration des vaccins anticoquelucheux à germes entiers avaient généré de nombreuses contre-indications neurologiques. Les contre-indications de la vaccination anticoquelucheuse par les vaccins acellulaires ont été revues lors de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins hexavalents. Il n'en persiste qu'une seule: l'encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Les phacomatoses, les séquelles de méningites, les encéphalopathies d'origines diverses ne constituent donc plus des contre-indications. La vaccination par un vaccin pentavalent ou hexavalent acellulaire peut donc être proposée, en prenant les précautions habituelles: dans une phase de stabilité sur le plan des convulsions, injection tôt dans la journée, pour permettre une surveillance prolongée, traitement antipyrétique préventif.

Pour les enfants ayant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions fébriles, aucun vaccin n'est contre-indiqué. Bien que plusieurs publications récentes suggèrent que les antipyrétiques prescrits pour des épisodes fébriles d'origine infectieuse n'aient pas d'efficacité dans la prévention des convulsions fébriles, il reste conseillé de prescrire des traitements antipyrétiques préventifs. En effet, il a été démontré que le paracétamol réduit la fréquence et l'intensité des états fébriles postvaccinaux. Les périodes à risques sont bien définies pour les vaccins coquelucheux (dans les 48 h après l'injection), mais beaucoup plus larges après le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (6 à 12 jours), rendant l'intérêt d'un traitement fébrifuge plus contraignant et plus aléatoire [29.1 , 29.9 , 29.10].

E Troubles de l'hémostase

Les enfants atteints de troubles de l'hémostase [29.1 , 29.4 , 29.9 , 29.10] ont le même risque que l'ensemble de la population de contracter les maladies prévenues par vaccination et, pour nombre d'entre eux, un risque accru pour l'hépatite B.

Pour nombre de vaccins, la voie sous-cutanée doit être préférée: vaccins viraux vivants (rougeole-oreillons-rubéole, varicelle, fièvre jaune), diphtérie, tétanos,

poliomyélite (non adjuvé) ou polysidiques (Pneumo 23®, Meningo A-C ou ACYW135, Typhim Vi®).

Les vaccins adjuvés comme le tétanos, diphtérie-tétanos, Imovax® Polio, Revaxis®, les tétravalents, pentavalents, l'hépatite B, l'ensemble des vaccins conjugués (Hib, Prévenar®, Meningo C) sont moins bien tolérés et moins immunogènes par voie sous-cutanée. Cela est particulièrement bien démontré pour la vaccination contre l'hépatite B. De ce fait, certains préconisent de pratiquer quand même ces vaccins par voie IM, d'autres par voie sous-cutanée. Si cette dernière voie est utilisée, il peut être utile, à l'occasion d'un prélèvement programmé, de contrôler les anticorps vaccinaux pour les valences faciles à doser (hépatite B, tétanos).

Quelle que soit la voie retenue, il est recommandé:

- de choisir la période la plus propice: si l'enfant reçoit des traitements spécifiques, pratiquer la vaccination rapidement après le traitement;
- d'utiliser une aiguille fine;
- de choisir plus volontiers la région deltoïdienne (la zone est plus facile à voir et à surveiller);
- d'appliquer une pression ferme au point d'inoculation pendant au moins 5 minutes, sans massage;
- de prévenir l'enfant et ses parents de l'éventualité d'hématome et de conseiller une surveillance de la zone d'injection.

F Vaccination des sujets atopiques ou allergiques

Deux types de problèmes sont susceptibles de se poser chez les atopiques [29.17]: d'une part, le problème de la vaccination d'un sujet possiblement allergique à l'un des constituants des vaccins et, d'autre part, le risque de réaction liée à des allergènes environnementaux, mais favorisée par l'injection de vaccin: phénomène dit du «flash».

1 Réactions liées à l'un des constituants du vaccin

Des réactions allergiques plus ou moins graves, notamment de type immédiat, à certains constituants des vaccins ont été rapportées: elles sont rares. Les principales substances en cause sont les protéines de l'œuf et la gélatine.

a Protéines de l'œuf

Seuls doivent être considérés comme à risque les patients ayant présenté un urticaire géant, un œdème de Quincke et des réactions anaphylactiques graves lors de la consommation d'œuf ou d'aliments à base d'œuf. Il ne faut pas contre-indiquer un vaccin chez un enfant présentant une dermatite atopique et chez qui des tests cutanés sont positifs pour l'œuf, surtout si cet enfant consomme de l'œuf sans présenter de réaction anaphylactique. Parler d'«allergie vraie à l'œuf» repose avant tout sur l'interrogatoire et, dans des cas difficiles, sur les tests cutanés voire des tests de provocation [29.18]. Chez les patients ayant une allergie grave à l'œuf, il est recommandé d'effectuer les injections du vaccin selon une méthode d'accoutumance, en milieu hospitalier, les réactions au vaccin, bien que rares, pouvant être graves [29.17].

Actuellement, ce problème ne se pose pratiquement plus que pour les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques, qui sont cultivés sur œuf embryonné.

Les vaccins du type rougeole-oreillonsrubéole sont produits sur des fibroblastes embryonnaires de poulet et ne contiennent pratiquement pas de protéines aviaires [29.19].

b Gélatine

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des patients sans allergie aux protéines aviaires après injection de vaccins cultivés sur œuf embryonné. Dans un certain nombre de cas, les résultats des bilans immunoallergologiques ont suggéré ou diagnostiqué une allergie immédiate à la gélatine incluse dans les vaccins [29.20]. Les réactions aux vaccins contenant de la gélatine surviennent chez des patients ayant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie à la gélatine alimentaire dans 25 à 50% des cas, mais elles peuvent aussi être la première manifestation de l'allergie à la gélatine. Leur diagnostic repose sur la positivité des tests cutanés au vaccin et à la gélatine, et éventuellement sur les «RAST-gélatine» [29.17]. Une réaction allergique grave après vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole justifie une exploration allergologique spécifique et contre-indique la deuxième injection.

À l'exception des réactions anaphylactiques graves, la majorité des réactions ne relèvent pas d'une allergie à un constituant des vaccins, comme en témoignent la négativité des tests cutanés aux vaccins et des RAST (formol, anatoxines tétaniques et diphtériques) et la bonne tolérance des injections ultérieures, en particulier lorsque les vaccins sont injectés de façon dissociée (diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus*) à quelques jours d'intervalle [29.21 , 29.22]. Dans tous ces cas, la prise en charge est du domaine du spécialiste.

Enfin, de rares chocs anaphylactiques graves ont été rapportés après vaccination néonatale par le BCG contenant du dextran [29.23]. Ces réactions sont dues au passage transplacentaire d'IgG antidextran d'origine maternelle. Un cas a également été rapporté chez un adolescent, lors d'une revaccination par le BCG [29.24], qui n'est maintenant plus indiquée.

2 Phénomène du «flash»

Il s'agit essentiellement d'exacerbations d'asthme et/ou de dermatite atopique qui résultent d'une diminution du seuil de réactivité des patients aux allergènes, diminution liée aux modifications immunologiques induites par les injections de vaccin. Le principal vaccin en cause est le vaccin antigrippal [29.17].

Divers virus et notamment le virus grippal peuvent être à l'origine d'exacerbations d'asthme et d'hyperréactivité bronchique chez l'enfant. Les asthmatiques sévères sont donc de bons candidats à la vaccination antigrippale. Cette vaccination a cependant été accusée d'induire une hyperréactivité bronchique susceptible de favoriser le déclenchement d'une crise d'asthme. Lorsqu'elle est effectuée dans de bonnes conditions, chez des patients dont l'asthme est bien équilibré, la vaccination antigrippale ne modifie

pas ou que peu les paramètres d'exploration fonctionnelle respiratoire de base, pas plus que l'hyperréactivité bronchique non spécifique et n'induit pas de crise d'asthme pendant les semaines suivantes [29.25].

G Syndrome de Kawasaki

La ou les causes de ce syndrome ne sont pas connues. Il a été mis en évidence chez les enfants atteints de ce syndrome une diminution prolongée de certaines fonctions immunitaires des cellules T et une moins bonne séroconversion vis-à-vis des antigènes du vaccin rougeole-oreillons-rubéole par rapport à une population témoin [29.26]. Enfin le traitement du syndrome de Kawasaki comporte l'administration de fortes doses (2 g/kg) d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

Pour toutes ces raisons, il est recommandé de différer la vaccination contre la rougeole et la varicelle 11 mois après l'administration des immunoglobulines. Si le risque d'exposition est important, il est donc possible de vacciner et/ou d'administrer une dose supplémentaire 11 mois après l'administration des immunoglobulines, sauf s'il existe à ce moment des anticorps (dus à la première injection).

Le vaccin antigrippal annuel est justifié chez les enfants de 6 mois ou plus traités au long cours par l'aspirine du fait du risque accru de syndrome de Reye.

H Mucoviscidose

Les recommandations chez les patients atteints de mucoviscidose suivent le calendrier vaccinal, avec les spécificités suivantes [29.27]: la vaccination antigrippale est systématique chez l'enfant de plus de 6 mois. La vaccination contre l'hépatite A et B est recommandée en raison du risque d'hépatopathie. La vaccination contre la varicelle est recommandée pour les sujets inscrits sur liste de transplantation s'ils ne sont pas immunisés et pour les adolescents séronégatifs, afin de les protéger des pneumopathies varicelleuses qui semblent plus graves chez l'adulte. La vaccination antipneumococcique est recommandée avant transplantation pulmonaire.

La vaccination antipyocyanique du patient atteint de mucoviscidose vise à éviter la colonisation chronique des sécrétions bronchiques par ce germe. Les cibles potentielles sont les facteurs de virulence du germe: protéines de la membrane externe, protéines cytosoliques favorisant l'invasion tissulaire (catalase) ou la croissance bactérienne (exotoxine A), pili, flagelle et antigènes de surface portés par les lipopolysaccharides (LPS) et l'alginate.

Les vaccins antiflagelle favorisent l'apparition d'anticorps inhibant la motilité du germe et favorisent sa phagocytose. Des essais menés par le groupe de Gerd Döring ont montré la bonne tolérance et la bonne immunogénicité du vaccin, avec synthèse d'anticorps spécifiques à la fois dans le sérum et dans le lavage bronchoalvéolaire [29.28]. Malheureusement, un essai randomisé versus placebo mené chez 400 patients ne montrait pas de bénéfice en terme de colonisation.

Les vaccins fondés sur les antigènes portés par les lipopolysaccharides ont été

testés dès les années 1980. L'institut de vaccinologie de Berne a mis au point un vaccin associant les 8 sérotypes les plus fréquents portés par les lipopolysaccharides et l'exotoxine A. Ce vaccin a démontré sa bonne tolérance et son immunogénicité avec neutralisation de l'exotoxine A ainsi qu'un fort pouvoir opsonisant [29.29]. Une première étude de phase II a montré la production d'anticorps de type IgG spécifiques de tous les sérotypes et, après 10 ans de suivi, une diminution de la prévalence du passage à l'infection chronique en comparaison à une cohorte historique, avec comme corollaire un bénéfice respiratoire et nutritionnel [29.30]. Une étude de phase III randomisée *versus* placebo multicentrique menée chez 476 patients n'a malheureusement pas confirmé ces espoirs. D'autres vaccins conjugués, ou ayant pour cible des protéines de la membrane externe, sont à l'étude. L'approche la plus prometteuse est l'expression d'antigène O de surface au sein d'une souche de *Salmonella typhi* atténuée [29.31]. L'immunothérapie passive envisage l'administration d'anticorps par voie inhalée [29.32].

I Autres maladies

1 Hépatopathies

Les vaccinations contre l'hépatite A et B sont recommandées chez ces patients car ils risquent de développer une hépatite fulminante s'ils contractent ces infections.

2 Néphropathies

Les vaccinations habituelles doivent être réalisées. Le calendrier doit, là encore, être respecté. La règle est simplement de ne pas vacciner en poussée.

a Syndrome néphrotique

Une fois le diagnostic fait et l'enfant traité, chaque vaccin susceptible d'être administré doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfices/risques pour l'individu donné. Les bénéfices sont liés à la protection apportée par le vaccin contre la maladie. Dans les cas où il existe une corrélation entre le taux d'anticorps et la protection vis-à-vis de la maladie, il n'y a pas de bénéfice à vacciner ou à revacciner si le sujet a un taux d'anticorps protecteur.

Les risques sont de deux ordres:

- celui de ne pas vacciner: risque de contracter l'infection vis-à-vis de laquelle la vaccination protège;
- celui de vacciner:
 - par les vaccins à virus vivant un sujet recevant ou susceptible de recevoir un traitement immunosuppresseur, corticothérapie avant tout;
 - auquel il faut ajouter le risque de déclenchement d'une poussée ou d'une rechute de néphrose.
- *Vaccination contre la varicelle*

Elle ne concerne que les sujets n'ayant pas d'antécédents de varicelle, non

vaccinés et dont la sérologie est négative.

Quelques études sont rapportées dans la littérature:

- chez des enfants présentant un syndrome néphrotique corticosensible en rémission, tout traitement par corticoïde étant arrêté depuis au moins 6 mois [29.33]: 20 enfants âgés de plus de 2 ans et séronégatifs pour la varicelle ont reçu une dose de vaccin (Varilrix®) et ont été comparés à 22 enfants témoins; 85% des sujets présentant un syndrome néphrotique et 86% des témoins ont fait une séroconversion 8 semaines après la vaccination. Un patient a présenté une rechute 20 jours après vaccination. Il a été traité avec succès par une corticothérapie. Quatre autres sujets ont rechuté dans un délai supérieur à 5 semaines et ces rechutes ont été considérées comme indépendantes de la vaccination. Durant les 2 ans qui ont suivi la vaccination, 3 des enfants ayant un syndrome néphrotique et répondeurs à la vaccination ont fait une varicelle «modérée»;
- chez des enfants en rémission, ou ayant présenté une rechute dans les 12 mois précédents, sans traitement ou traités par une corticothérapie alternée inférieure à 2 mg/kg 1 jour sur 2, au maximum 40 mg [29.34]. Étaient exclus les patients ayant reçu des agents cytotoxiques dans les 3 mois précédents, ou une corticothérapie quotidienne, de la cyclosporine A ou du FK 506 dans le mois précédent. Vingt-neuf sujets âgés de plus de 12 mois ont ainsi été vaccinés par 2 doses de Varivax® administrées à 4 à 6 semaines d'intervalle. Tous les patients ont séroconverti après 2 doses (anticorps > 5 unités gp ELISA); 21/29 (72%) avaient séroconverti après une seule dose. La corticothérapie telle qu'elle a été définie n'a pas affecté la réponse vaccinale. Deux ans après la vaccination, 21/23 (91%) des sujets avaient encore des taux ≥ 5 unités gp ELISA). Il y a eu 10 cas documentés d'exposition à la varicelle (dont 2 contacts familiaux) et il n'y a pas eu de varicelle chez les sujets vaccinés pendant les 2 ans qui ont suivi. Le vaccin a été bien toléré: aucun effet indésirable sévère n'a été répertorié; 17 rechutes de syndrome néphrotique sont survenues dans les 2 ans de suivi, 6 d'entre elles dans les 2 semaines qui ont suivi la vaccination.

Au total, il semble possible et souhaitable de vacciner contre la varicelle les enfants séronégatifs en rémission ou lorsqu'ils sont encore en corticothérapie alternée, à condition que la dose soit inférieure à 2 mg/kg un jour sur deux ou inférieure à 40 mg. Un schéma de vaccination à 2 doses semble préférable, conformément aux recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie [29.35]. Un risque de rechute ne peut être exclu.

- *Vaccin antipneumococcique*

Théoriquement, tous les enfants de moins de 2 ans devraient être vaccinés contre les infections invasives à pneumocoque par le vaccin conjugué. Entre 2 et 5 ans, les enfants présentant un syndrome néphrotique sont considérés comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque et doivent recevoir 2 injections à 2 mois d'intervalle de vaccin conjugué s'ils n'ont pas été vaccinés dans les 2 premières années. Le risque de rechute n'est pas documenté dans la littérature.

- *Rougeole*

Théoriquement, tous les enfants de moins de 2 ans devraient avoir reçu deux doses de vaccin triple. Le risque infectieux de ne pas vacciner apparaît majeur, comparable à celui de la varicelle. En l'absence de documentation dans la littérature, on peut suivre les mêmes schémas que ceux proposés pour la varicelle. Il est nécessaire de contrôler la sérologie après vaccination. Le risque de rechute n'est pas exclu.

- *Grippe*

Le vaccin antigrippal (vaccin tué) est recommandé chez les sujets ayant un syndrome néphrotique. Le risque de faire une rechute n'est pas exclu.

- *Vaccin antiméningococcique C*

À la suite de la recommandation de vacciner les enfants et adultes jeunes en Angleterre contre le méningocoque C, une équipe a comparé la fréquence des rechutes dans une population d'enfants atteints de syndrome néphrotique dans les 12 mois qui ont précédé et les 12 mois qui ont suivi la vaccination par un vaccin antiméningococcique C conjugué [29.36]. Sur 224 patients régulièrement suivis dans ce centre, 106 ont été vaccinés. Le pourcentage relativement bas de vaccinés s'explique par l'existence ou non d'un traitement immunosuppresseur, l'avis des médecins ayant en charge ces patients et l'avis des parents qui devaient donner un accord écrit. Dans cette cohorte de 106 enfants ayant un syndrome néphrotique et vaccinés, il y a eu 63 rechutes dans les 12 mois qui ont précédé la vaccination et 96 rechutes dans les 12 mois qui ont suivi la vaccination ($p = 0,009$). Quand on découpe la période de 12 mois en 1-6 mois et 7-12 mois, les rechutes sont significativement augmentées dans les 6 premiers mois: RI = 1,84 (IC 95%: 1,27-1,65). Dans les 6 mois après vaccination, 26 rechutes ont été attribuées à la vaccination, soit 45,7%. Ces résultats sont en faveur d'une augmentation du risque de rechute après vaccination par le vaccin antiméningococcique C chez les enfants présentant un syndrome néphrotique. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué individuellement et tenir compte du risque d'infection à méningocoque C.

b Enfant en insuffisance rénale

Cinquante enfants (âgés de 1 à 19 ans, âge médian: 4,2 ans) présentant une insuffisance rénale chronique pouvant être dialysée et n'ayant pas d'anticorps antivaricelleux ont été vaccinés contre la varicelle selon un schéma à 2 doses: 98% ont séroconverti après les deux doses. Le suivi de ces enfants montre que 1 an, 2 ans et 3 ans après la vaccination, tous les patients gardent des anticorps, y compris 16 patients ayant été transplantés [29.37]. Dans une analyse multivariée, le taux des anticorps des enfants vaccinés après 6 ans est plus faible que celui des enfants vaccinés avant 6 ans après ajustement sur le sexe, le degré de filtration glomérulaire et le traitement par dialyse. Aucun effet indésirable du vaccin n'a été rapporté. Un sujet a développé une varicelle «moyenne» (entre 10 et 50 lésions cutanées) 16 mois après transplantation. Dans une autre étude [29.38], 32 enfants en insuffisance rénale ont été vaccinés contre la varicelle selon un schéma à 2 doses données à 3 mois d'intervalle. Tous

les sujets ont séroconverti après vaccination. Après un suivi moyen de 20,3 mois, 23 sur 28 enfants gardaient un taux d'anticorps protecteurs. Deux enfants ont nécessité une 3^e dose. Onze enfants ont été transplantés: 10 avaient des anticorps protecteurs au moment de la greffe et, après un suivi moyen de 23,4 mois après vaccination, 6 gardaient des taux protecteurs. Des effets secondaires mineurs ont été observés après 11 doses chez 9 enfants. Aucun enfant n'a fait de varicelle, alors qu'il y a eu 10 expositions au virus sauvage. Les auteurs recommandent une vaccination contre la varicelle plus systématique avant transplantation rénale.

3 Diabète

Les diabétiques doivent être normalement vaccinés. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée chez l'adulte comme chez l'enfant.

[Retour au début](#)

Conclusion

La vaccination des personnes atteintes de maladies sous-jacentes, aiguës ou chroniques, est souvent possible, avec précautions et après une évaluation soigneuse du bénéfice et des risques. La décision est prise au cas par cas, en fonction des connaissances scientifiques, en n'oubliant pas que priver un enfant d'une vaccination par crainte d'effets indésirables non réels, c'est l'exposer à un risque de maladie potentiellement grave.

[Retour au début](#)

Bibliographie

[29.1] Pickering L. «Red Book»: Immunization in special circumstances. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 66-89. Cité ici

[29.2] Guide des vaccinations, édition 2006. Cité ici

[29.3] Szilagyi P, Rodenwald L. Missed opportunities for immunizations. A review of evidence. J Pub Health Manag Pract 1996; 2: 18-25. Cité ici

[29.4] Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. Eur J Pediatr 1997; 156: 899-904. Cité ici

[29.5] Marshall G. The vaccine handbook. A practical guide for guide for clinicians. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Cité ici

[29.6] Wraith D, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Lancet 2003; 362: 1659-66. Cité ici

[29.7] Jadavji T, Scheifele D, Halperin S. Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program. Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:

119-22.

[29.8] Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84: 227-9.

[29.9] Ljungman P. Vaccination in the immunocompromized host. In: Plotkin S, Oreinstein W, eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier, 2004: 155-68. Cité ici

[29.10] Guide Canadien d'immunisation, 6e édition, 2002. Cité ici

[29.11] Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139: 715-23.

[29.12] Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003; 112: e325.

[29.13] Marec-Berard P, Babin A, Thomas C, Dalle JH, Borderon JC, Millot F. Quand vacciner ou revacciner un enfant traité pour une affection maligne par chimiothérapie. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Suppl 1): 102S-113S. Cité ici

[29.14] Pickering L. «Red Book»: Immunization in special circumstances. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatric, 2003: 76-81. Cité ici

[29.15] Diana A, Posfay-Barbe KM, Belli DC, Siegrist CA. Vaccine-induced immunity in children after orthotopic liver transplantation: a 12-year review of the swiss national reference center. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 31-7. Cité ici

[29.16] Cohen R. Antipneumococcal vaccines in sickle-cell anemia and asplenia. *Presse Med* 2003; 32: S12-4. Cité ici

[29.17] Ponvert C. Vaccinations et allergie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007; 47: 9-15. Cité ici

[29.18] Bidat E, Rancé F, Gaudelus J. Vaccination chez l'enfant allergique à l'œuf. *Arch Pediatr* 2003; 10: 251-3. Cité ici

[29.19] Bidat E, Rancé F. Vaccination et allergie à l'œuf. *Arch Pediatr* 2004; 11: 460-1. Cité ici

[29.20] Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate and non immediate-type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 30: 1430-5. Cité ici

[29.21] Ponvert C, Scheinmann P, Karila C, Bakonde VB, Le Bourgeois M, de Blic J. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant: une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001; 41: 701-11. Cité ici

[29.22] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux vaccins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004; 44: 461-8. Cité ici

[29.23] Rudin C, Günthard J, Halter C, Staehelin J, Berglund A. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 941-2. Cité ici

[29.24] Fauquert JL, Tridon A, Labbé A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post-BCG: le rôle du dextran? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001; 41: 412-4. Cité ici

[29.25] Kramarz P, De Stefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu T, Davis RL et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma. *Arch Fam Med* 2000; 9: 617-23. Cité ici

[29.26] Kuijpers TW, Wiegman AW, Van Lier RA et al. Kawasaki disease: a maturational defect in immune responsiveness. *J Infect Dis* 1999; 180: 1869-77. Cité ici

[29.27] Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoop C, Lang AB et al. for the European Cystic Fibrosis Society Vaccination group. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 77-87. Cité ici

[29.28] Döring G, Dorner F. A multicenter vaccine trial using the *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine Immuno in patients with cystic fibrosis. *Behring Inst Mitt* 1997; 98: 338-44. Cité ici

[29.29] Lang AB, Horn MP, Imboden MA, Zuercher AW. Prophylaxis and therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and immunocompromised patients. *Vaccine* 2004; 22: S44-S48. Cité ici

[29.30] Lang AB, Rüdeberg A, Schöni MH, Que JU, Furer E, Schaad UB. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 504-10. Cité ici

[29.31] Sedlak-Weinstein E, Cripps AW, Foxwell AR. *Pseudomonas aeruginosa*: the potential to immunise against infection. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 967-82. Cité ici

[29.32] Lai Z, Kimmel R, Petersen S, Thomas S, Pier G, Bezabeh B et al. Multivalent human monoclonal antibody preparation against *Pseudomonas aeruginosa* derived from transgenic mice containing human immunoglobulin loci is protective against fatal *pseudomonas* sepsis caused by multiple serotypes. *Vaccine* 2005; 23: 3264-71. Cité ici

[29.33] Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3. Cité ici

[29.34] Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella

vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the southwest pediatric nephrology study group. J Pediatr 2003; 142: 145-8. Cité ici

[29.35] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: «Varicella Vaccine Update». Pediatrics 2000; 105: 136-41. Cité ici

[29.36] Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. Lancet 2003; 362: 449-50. Cité ici

[29.37] Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Mouton LH, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology study group. Pediatr Nephrol 2003; 18: 33-8. Cité ici

[29.38] Webb NJ, Fitzpatrick MH, Hughes DA, Brocklebank TJ, Judd BA, Lewis MA et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Trans-Pennine pediatric Nephrology study group. Arch Dis Child 2000; 82: 141-3. Cité ici

Chapitre 30 Vaccination du Prématuré

Joël Gaudelus

Eric Lachassinne

Points essentiels

Les prématurés sont des enfants à haut risque de contracter des infections, dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. La maturation des réponses immunitaires est un phénomène progressif qui débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement, et se fait chez le prématuré à la même vitesse que chez le nouveau-né à terme. Les prématurés doivent donc être vaccinés dès l'âge de 2 mois, quel que soit l'âge gestationnel. Les vaccinations contre la coqueluche et le pneumocoque doivent être efficaces le plus tôt possible et en pratique débutées à 2 mois. Le calendrier vaccinal du prématuré ne diffère pas de celui de l'enfant né à terme: 3 injections à 1 mois d'intervalle d'un vaccin pentavalent comportant diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus b*. La première injection de vaccin anti-hépatite B ne doit pas être «comptée» lorsqu'il est nécessaire de vacciner dès la naissance un prématuré de moins de 2 kg. Les prématurés de 6 mois ou plus présentant une maladie pulmonaire chronique doivent être vaccinés contre la grippe. Dans tous les cas, leur entourage doit être vacciné.

La survenue d'apnées et/ou de bradycardies dans les 48 heures qui suivent une vaccination chez les prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel justifie d'effectuer la première injection sous monitoring cardiorespiratoire. Celle-ci sera faite chaque fois que possible avant la sortie de l'hôpital.

Plus encore que les enfants nés à terme, les prématurés sont des enfants à haut risque de contracter des infections. Cela est dû d'une part à l'immaturité de leur système immunitaire (d'autant plus grande que la prématurité est importante) et d'autre part à un défaut relatif de transmission des immunoglobulines G maternelles, celles-ci traversant le placenta essentiellement lors du troisième trimestre.

*La coqueluche, du fait de sa gravité potentielle, doit être prévenue le plus tôt possible chez le prématuré [30.1 , 30.2]. Il en est de même pour l'*Haemophilus influenzae b*. Le risque infectieux des prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique (bronchodysplasie pulmonaire) est augmenté pour la grippe. Le risque de faire une infection invasive à pneumocoque est également augmenté [30.3]. On voudrait pouvoir classer les infections à virus respiratoire syncytial (VRS) dans les maladies à prévention vaccinale [30.4].*

Établir le programme de vaccination des prématurés suppose d'évaluer la réponse aux stimulations antigéniques, et plus spécifiquement celles correspondant aux antigènes vaccinaux, et d'évaluer également leur tolérance [30.5 , 30.6].

I Réponse des prématurés aux stimulations antigéniques

A Maturation des réponses immunitaires

La maturation des réponses immunitaires est un phénomène progressif mais dès le plus jeune âge les enfants sont susceptibles de répondre à des stimulations antigéniques, même si les réponses diffèrent de ce qu'elles sont à un âge plus avancé [30.7 , 30.8].

La maturation des réponses immunitaires débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement et cette maturation se fait chez le prématuré à la même vitesse que chez l'enfant à terme. Le fœtus peut fabriquer des anticorps de type IgM. Certains antigènes comme ceux des vaccins contre l'hépatite B produits par génie génétique induisent la formation d'anticorps dès la naissance. Les antigènes protéiques sont immunogènes précocement mais les réponses anticorps aux vaccins protéiques n'ont pas les caractéristiques des réponses totalement matures d'emblée [30.7]. Elles sont en général plus lentes, plus faibles et moins prolongées. Les antigènes polysaccharidiques (*Haemophilus*, pneumocoque) ne sont immunogènes qu'après 18 à 24 mois de vie, et pour cette raison il a été nécessaire de les conjuguer à une protéine pour les rendre immunogènes dès l'âge de 2 mois [30.9]. Les travaux chez les animaux nouveau-nés (souris essentiellement) qui reçoivent à différents âges chronologiques divers antigènes vaccinaux permettent d'affirmer que la vaccination induit des anticorps thymodépendants ou T-dépendants, et qu'il existe une activation préférentielle des lymphocytes CD4 de type Th2 (producteurs d'IL4, IL5, IL10), qui soutiennent activement la production d'IgG1, d'IgG2 et d'IgE. Il existe en revanche une moindre activation des lymphocytes CD4 de type Th1 (producteurs d'interféron γ et de TNF α), qui interviennent dans l'élimination de micro-organismes et la formation de lymphocytes cytotoxiques CD8 capables de détruire les cellules infectées [30.10]. Il existe des arguments pour penser qu'il existe chez le nourrisson humain une orientation préférentielle des réponses immunes de type Th2 [30.7].

B Réponses aux antigènes du calendrier vaccinal

1 BCG

Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, la vaccination est pratiquée dès la naissance (programme élargi de vaccination), dans la mesure où pour être efficace le vaccin doit être administré avant tout contact avec un bacille tuberculeux. Les données publiées à propos de la vaccination BCG des prématurés concernent avant tout les réactions tuberculiniques post-BCG [30.11 , 30.12 , 30.13]. L'étude de Dawodu [30.11] ne montre pas de différence dans la positivité des réactions tuberculiniques chez 12 prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines vaccinés à la naissance par rapport à 15 nourrissons nés à terme vaccinés dans les mêmes conditions, et par rapport à 8 prématurés vaccinés 4 à 8 semaines après la naissance. Thayyil-Sudhan *et al.* [30.12] ont randomisé 62 prématurés d'âge gestationnel inférieur à 35 semaines: le premier groupe a été vacciné à 34-35 semaines d'âge postconceptionnel et le second à 38-40 semaines d'âge postconceptionnel. La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par le test de Mantoux et un test d'inhibition de la migration lymphocytaire 6 à 8 semaines après la vaccination par le BCG. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes, qu'il s'agisse du taux de positivité des réactions tuberculiniques (80% versus

80,7%), de la positivité du test de migration lymphocytaire (86,6% versus 90,3%) ou de la présence d'une cicatrice du BCG (90,0% versus 87,1%). Sebaghatian *et al.* [30.13] trouvent un faible diamètre d'induration chez les prématurés vaccinés à la naissance et un diamètre d'induration plus important chez ceux nés à terme. Dans leur conclusion, ces auteurs déconseillent une vaccination de routine par le BCG à la naissance chez les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 33 semaines. La vaccination précoce doit être réservée aux milieux à risque.

2 Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche

Différentes études ont montré que des prématurés de 32 à 36 semaines d'âge gestationnel (AG) vaccinés à 2, 3 et 4 mois contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin anticoquelucheux à germe entier) et la poliomyélite développent après 3 injections des anticorps spécifiques comparables à ceux mesurés chez un groupe témoin d'enfants nés à terme [30.14 , 30.15], même si les taux sont moindres après la première injection. Chez les enfants nés avant 32 semaines [30.16 , 30.17 , 30.18] voire à 26 et 27 semaines [30.19], les taux d'anticorps sont moindres mais semblent suffisants pour assurer une protection, et le risque de contracter tétanos, diphtérie et poliomyélite est devenu faible dans les pays industrialisés.

3 Vaccin anticoquelucheux acellulaire

Pistilli *et al.* [30.20] ont vacciné (3 injections à 8 semaines d'intervalle à partir de 2 mois), avec un vaccin à 3 antigènes: toxine pertussique (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), et pertactine (PRN), 87 prématurés d'AG moyen de 32 semaines et les ont comparés à 83 nouveau-nés à terme. La réponse immunitaire aux trois composants a été chez les prématurés une multiplication par quatre du taux des anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-PRN chez respectivement 91, 83 et 91% d'entre eux, réponse tout à fait comparable aux résultats des témoins nés à terme même si les moyennes géométriques des taux (MGT) de ces anticorps étaient plus basses chez les prématurés.

Dans une autre étude, Schoessler *et al.* [30.21] ont administré un vaccin anticoquelucheux à 2 antigènes (PT, FHA) à 50 prématurés d'AG moyen de 30,8 semaines et à 50 nouveau-nés à terme. La multiplication au moins par quatre de la concentration d'anticorps a été obtenue chez ces prématurés dans 93,5% des cas pour la PT et dans 82,6% des cas pour la FHA. Là encore, les MGT étaient plus élevées chez les enfants nés à terme que chez les enfants prématurés.

4 *Haemophilus influenzae* b (Hib)

Chez des prématurés d'un AG moyen de 28 semaines vaccinés par un vaccin anti-*Haemophilus* b conjugué à la protéine de la membrane externe du méningocoque (PRPOMP) à 2 et 4 mois d'âge chronologique, la réponse anticorps est moindre après 2 doses que chez les nouveau-nés à terme (53% des prématurés ont un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/mL versus 92% des nouveaunés à terme) [30.22]. Après administration à 2, 4 et 12 mois d'un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique modifié (PRP-T), il existe une réponse anticorps significativement plus basse chez les prématurés d'AG inférieur à 30

semaines après 2 doses, alors que les plus de 30 semaines d'AG ne montrent pas de différence par rapport aux nouveau-nés à terme. Cette différence n'est pas retrouvée après 3 doses [30.23]. Trois doses de vaccin PRP-T à 2, 3 et 4 mois ont permis l'induction de réponses vaccinales chez 72% des moins de 31 semaines d'AG [30.24]. Enfin, après 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois, il n'est pas retrouvé de différence chez les prématurés (AG < 29 semaines) par rapport aux nouveau-nés à terme, 82 versus 87% ont un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/mL dans l'étude de D'Angio *et al.* [30.19].

5 Hépatite B

Lau *et al.* [30.25] avaient rapporté en 1992 une étude mettant en évidence des différences d'immunogénicité en fonction du poids des enfants au moment de la vaccination. Quatre-vingt-dix-neuf prématurés de poids de naissance inférieur à 1 750 g ont reçu 3 doses de vaccin; 57 d'entre eux ont été vaccinés alors que leur poids était compris entre 1 000 et 2 000 g et 42 alors que leur poids était égal ou supérieur à 2 000 g. Chez les prématurés de poids de 1 000-2 000 g, 79% ont présenté une séroconversion après la 3^e injection avec une MGT des anticorps à 61 mUI/mL, contre 91% chez les prématurés de poids ≥ 2 000 g, avec une MGT à 262 mUI/mL. Ces résultats étaient nettement inférieurs à ceux observés chez 43 enfants nés à terme (100% de séroconversion et MGT des anticorps à 679 mUI/mL). Dans leur conclusion, les auteurs recommandaient de vacciner les prématurés dont le poids de naissance est inférieur à 1 750 g quand ils atteignent le poids de 2 000 g.

Un autre travail [30.26] avait mis en évidence une différence du taux de séroconversion en fonction du poids de naissance chez des prématurés vaccinés contre l'hépatite B en 3 doses administrées respectivement à la naissance, entre 1 et 2 mois, et entre 6 et 7 mois. Quel que soit le poids de naissance, après 2 doses de vaccins, 25% des prématurés avaient un taux d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/mL. Après 3 doses, la séroconversion observée était de 52% chez les prématurés dont le poids de naissance était inférieur à 1 000 g, de 68% chez ceux de poids compris entre 1 000 et 1 500 g, et de 84% chez ceux de plus de 1 500 g. Dans leur conclusion, les auteurs conseillaient de ne pas vacciner à la naissance les prématurés présentant un risque faible de contamination et dont le poids de naissance est inférieur à 1 500 g.

D'autres études [30.27 , 30.28 , 30.29 , 30.30] ont permis de mettre en évidence le rôle de l'âge postnatal sur l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B chez les prématurés et les nouveau-nés de faible poids de naissance. Un délai de 7 à 30 jours d'âge chronologique est suffisant pour permettre aux nouveau-nés de très petits poids de naissance de répondre de façon satisfaisante au vaccin contre l'hépatite B et une prise de poids régulière durant l'hospitalisation est plus prédictive d'une bonne réponse immunologique que le poids de naissance [30.26 , 30.27 , 30.28].

Ces études concluent que la prématurité est en soi, plus qu'un âge gestationnel spécifique ou un poids de naissance, prédictive d'une moins bonne réponse au vaccin antihépatite B à la naissance par rapport à ce qu'elle est chez un nouveau-né à terme, et que vacciner à 30 jours quel que soit l'âge gestationnel

ou le poids de naissance est le garant d'une bonne protection.

Enfin, 9 à 12 mois après avoir reçu les 3 doses recommandées du vaccin antihépatite B, les taux d'anticorps sont protecteurs. Les taux de décroissance des anticorps anti-HBs mesurés 3 à 7 ans après une vaccination complète sont comparables chez les nouveau-nés à terme et chez les prématurés et les concentrations sériques sont protectrices dans les 2 groupes [30.31 , 30.32].

Le délai d'un mois ou plus souhaitable ne se conçoit que chez les nouveau-nés de mère Ag HBs-négative. Chez les enfants nés de mère Ag HBs-positif, il est indispensable d'administrer le vaccin dans les premières heures de vie, quel que soit le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Chez les enfants de moins de 2 000 g, cette première dose ne sera pas comptée dans le programme vaccinal et ces enfants devront recevoir 3 doses supplémentaires, la première de ces 3 doses étant donnée à 1 mois [30.33].

6 Pneumocoque

Dans l'essai vaccinal ayant mis en évidence l'efficacité du vaccin heptavalent antipneumococcique conjugué [30.34], 1 756 enfants de faible poids (131 de moins de 1 500 g et 17 de moins de 1 000 g) et 4 340 enfants nés avant 38 semaines d'AG (2 971 nés à 36 semaines, 1 180 nés entre 32 et 36 semaines, et 167 nés à moins de 32 semaines d'AG) ont pu être évalués pour ce vaccin [30.35]. Après 3 doses de vaccin, les prématurés fabriquent des anticorps vis-à-vis des 7 sérotypes vaccinaux avec des réponses comparables à celles des nouveau-nés à terme. Dans cette étude, les prématurés qui recevaient de façon concomitante une combinaison vaccinale contenant un vaccin antioquelucheux à germes entiers ont présenté plus de convulsions hyperpyrétiques que les enfants nés à terme.

7 Grippe

Une étude effectuée en 1992 a comparé les réponses humérales et cellulaires à un vaccin antigrippal inactivé trivalent chez 45 ex-prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique de degré variable et chez 18 nourrissons nés à terme, 6 et 20 semaines après vaccination [30.36]. Bien que l'immunité cellulaire ait été trouvée déprimée chez les enfants ayant une maladie pulmonaire chronique à un stade avancé, pratiquement tous les prématurés fabriquent des anticorps vis-à-vis des 3 souches vaccinales à un taux protecteur.

8 Méningocoque du groupe C

Slack *et al.* [30.37] ont étudié la réponse immunitaire à l'un des vaccins conjugués antiméningococcique C chez 105 prématurés (AG < 32 semaines), comparativement à celle de nouveau-nés à terme, vaccinés en 3 injections à 1 mois d'intervalle. Un mois après la 3^e dose, 99% des prématurés avaient des anticorps bactéricides dont la MGT était de 398 *versus* 98% et une MGT de 300 chez les témoins nés à terme. Ces résultats ont été confirmés dans une étude qui montre par ailleurs que les prématurés ont une réponse moindre que les nouveau-nés à terme à un rappel effectué à l'âge de 12 mois par un vaccin polysaccharidique [30.38]. Ce rappel avec un vaccin conjugué est absolument nécessaire pour une efficacité à long terme.

II Influence de la corticothérapie administrée dans le cadre du traitement d'une maladie pulmonaire chronique

Dans une étude de 93 prématurés dont 67 (72%) ont reçu de la dexaméthasone, il existe chez les enfants prématurés traités par dexaméthasone une diminution du titre des anticorps comparativement à un groupe ne recevant pas de dexaméthasone [30.39].

Pour les anticorps antidiphtériques et antitétaniques, lorsqu'on prend comme seuil de protection 0,01 UI/mL, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Si on prend 0,1 UI/mL, il existe une diminution de la protection vis-à-vis de la diphtérie et vis-à-vis du tétanos [30.39].

Le taux des anticorps anticoquelucheux vis-à-vis de la toxine pertussique et des agglutinogènes 2 et 3 sont également diminués dans le groupe recevant de la dexaméthasone mais pas les anticorps dirigés contre l'hémagglutinine filamenteuse ni vis-à-vis de la pertactine. Il existe également une diminution de la réponse anticorps vis-à-vis de l'*Haemophilus b* [30.40]. L'administration d'une dose supplémentaire (quatrième dose de DTCoq + Hib) ne modifie que peu le taux des anticorps et n'est pas recommandée dans cette situation [30.41].

III Calendrier vaccinal du prématuré

Chez le prématuré, la maturation immunitaire dépend comme chez le nouveau-né à terme de la durée de l'exposition postnatale, donc de l'âge chronologique et non de l'âge gestationnel.

Il faut donc vacciner les prématurés dès l'âge de 2 mois, sans tenir compte de l'âge gestationnel.

A Vaccins pentavalents

Il est fondamental de les protéger le plus tôt possible contre la coqueluche. Il existe en effet dans les pays ayant un taux de couverture vaccinale élevé depuis plus de 30 ans une recrudescence de la coqueluche, avec 2 pics d'incidence: chez le très jeune nourrisson (à risque de coqueluche grave) et chez l'adolescent ou l'adulte jeune (souvent contamineurs des nourrissons). Cette recrudescence est due d'une part au fait qu'il n'y a pas de transmission de la protection de la mère à l'enfant contre la coqueluche, et d'autre part à la baisse de l'immunité chez l'adolescent et l'adulte jeune du fait de l'absence de rappel après 18 mois, raison pour laquelle il est actuellement recommandé de faire un rappel à 11-13 ans avec un vaccin acellulaire, et de vacciner les futurs parents et les professionnels s'occupant d'enfants de moins de 6 mois. Le risque d'hospitalisation et de décès dus à la coqueluche est par ailleurs augmenté chez les prématurés [30.1 , 30.2]. Il est également nécessaire de protéger le plus tôt possible les prématurés contre l'*Haemophilus influenzae b*.

Dans la mesure où ces enfants sont capables de produire des anticorps contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, il est logique de leur proposer, dès l'âge de 2 mois et avec un programme de primovaccination à 2, 3, 4 mois, un vaccin pentavalent, conformément au calendrier vaccinal actuel.

B Vaccins anti-hépatite B

1 Enfants nés de mère Ag HBs-négative

Les prématurés pesant plus de 2 000 g peuvent, comme les nouveau-nés à terme, être vaccinés dès la naissance mais en l'absence de risque particulier, ils seront vaccinés à partir de l'âge de 2 mois, comme cela est recommandé dans le calendrier vaccinal habituel. En cas de risque particulier chez les prématurés de moins de 2 000 g, ce vaccin peut être donné dès l'âge de 1 mois si l'enfant est dans un état stable.

2 Enfants nés de mère Ag HBs-positif

Les enfants prématurés nés dans cette situation doivent recevoir dans les 12 heures qui suivent la naissance le vaccin antihépatite B et des immunoglobulines spécifiques.

Pour les prématurés de moins de 2 000 g, cette injection ne sera pas «comptée» et l'enfant devra recevoir 3 doses additionnelles de vaccin anti-hépatite B, la 2^e dose étant donnée à l'âge de 1 mois, la 3^e 1 à 2 mois plus tard et la 4^e 5 à 12 mois après la 3^e.

Il est recommandé de doser les anticorps anti-HBs (et une recherche de l'Ag HBs) entre l'âge de 9 et 15 mois si le programme vaccinal est terminé, ou 1 à 3 mois après avoir complété la vaccination.

3 Enfants nés de mère dont le statut Ag HBs est inconnu

Les recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie sont les suivantes [30.33]:

- les enfants prématurés doivent recevoir un vaccin monovalent anti-hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance;
- les enfants pesant moins de 2 000 g recevront par ailleurs des immunoglobulines spécifiques si le statut maternel de l'Ag HBs ne peut être déterminé durant cette période;
- pour les enfants pesant plus de 2 kg, l'administration des immunoglobulines spécifiques peut être différée de 7 jours, délai en principe suffisant pour récupérer le résultat de l'Ag HBs maternel.

C Vaccins hexavalents

La mise à disposition de vaccins hexavalents devrait permettre de remplacer l'association pentavalent et vaccin anti-hépatite B en 2 points séparés et de n'effectuer qu'une seule injection lorsque le programme correspond au calendrier vaccinal habituel à partir de l'âge de 2 mois. Dans ce cas, il est recommandé de faire un hexavalent à 2 mois, un pentavalent à 3 mois, un hexavalent à 4 mois et un hexavalent à 16-18 mois lors du premier rappel. Actuellement, seul l'Infanrix Hexa® est utilisable, l'Hexavac® ayant été retiré, mais il n'est pas remboursé.

D Vaccin heptavalent conjugué antipneumococcique

Compte tenu du risque accru des prématurés de faire une infection invasive à pneumocoque, il paraît légitime de vacciner tous les prématurés à partir de l'âge de 2 mois. Cette vaccination nécessite 3 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel entre 12 et 15 mois.

Si pour des raisons diverses, on ne peut utiliser le vaccin hexavalent et si l'enfant ne présente pas de risque particulier vis-à-vis de l'hépatite B, il faut privilégier à 2, 3, 4 mois l'association pentavalent et vaccin heptavalent antipneumococcique conjugué en 2 points séparés, la vaccination contre l'hépatite B pouvant être différée par exemple à 5, 6 mois, et 5 à 12 mois plus tard. S'il existe un risque particulier pour l'hépatite B, il faut appliquer les recommandations précédemment définies.

L'Infanrix Hexa, a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en association avec le Prévenar® en 2 points séparés.

E Vaccin antigrippal

Le vaccin antigrippal est recommandé pour tous les prématurés atteints d'une maladie respiratoire chronique (bronchodysplasie pulmonaire) à partir de l'âge de 6 mois puis tous les ans en automne. Aucune étude n'a été réalisée chez des enfants de moins de 6 mois, ce qui prive de protection les prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique avant 6 mois. La vaccination comporte lors de la première vaccination 2 injections d'une demi-dose de vaccin à 1 mois d'intervalle puis une seule demi-dose les années suivantes. Il est par ailleurs très important de vacciner l'entourage de ces enfants pour prévenir leur contamination.

Tableau 30.1 Calendrier vaccinal du prématuré

Pentavalents (P): 2, 3, 4 mois		} Si hexavalent (H)
Hépatite B		H - P - H - H
		2, 3, 4, 15-18 mois
•	Nouveau-né mère HBS θ :	
	— 2 mois, 3 mois, 5 à 12 mois après dose 2	
	— ou dès que $P \geq 2$ kg avec le même espacement entre les doses	
•	Nouveau-né mère HBS \square :	
	— 0, 1, 6-12 mois	
	— si < 2 kg: 0, 1, 2, 6-12 mois	

Vaccin antipneumococcique conjugué: 2, 3, 4, 12-15 mois

Grippe: à partir de 6 mois

BCG: différer si le risque n'est pas majeur

Rougeole-oreillons-rubéole: 12 mois; dose n° 1 sauf si collectivité: 9 mois

F BCG

Le BCG peut être effectué dès la naissance chez les prématurés de 32 à 36 semaines d'AG. Chez les prématurés d'AG inférieur, le BCG sera administré à une semaine de vie si le risque d'exposition à l'infection tuberculeuse est élevé. S'il est faible, mieux vaut attendre 3 ou 6 mois pour vacciner [30.42]. Le calendrier vaccinal du prématuré est schématisé dans le *tableau 30.1* .

G Immunoglobulines, Synagis®, transfusions

Le Synagis® (palivizumab), qui est un anticorps monoclonal, n'interfère avec aucune vaccination. Les vaccins peuvent donc être administrés en même temps que lui ou avec n'importe quel intervalle de temps. Les immunoglobulines (même spécifiques) extraites de donneurs ou les transfusions contre-indiquent pour plusieurs mois les vaccins vivants suivants: rougeole, oreillons, rubéole, varicelle. Fort heureusement, aucun vaccin de ce type n'est administré dans les 9 premiers mois de vie.

IV Tolérance des vaccins chez le prématuré

La vaccination du prématuré doit être réalisée sur la face antéro-externe de la cuisse. Dans différentes études, la vaccination des prématurés comparée à celle des enfants nés à terme est généralement bien tolérée et certains auteurs ont même observé moins de réactions chez les prématurés [30.14].

Les premières études ne mentionnaient pas d'effets secondaires graves en dehors d'un cas d'apnée dans l'étude de D'Angio *et al.* [30.19]. Botham *et al.* [30.43 , 30.44] ont rapporté plusieurs cas d'apnée et/ou de bradycardies chez des prématurés de moins de 32 semaines. Sanchez *et al.* [30.45], sur une population de 97 prématurés, rapportent 12% d'apnées. Le risque d'apnée semble être augmenté par un petit poids de naissance, des antécédents d'apnée ou la persistance d'une oxygénodépendance. Slack *et al.* [30.46], en 1999, rapportent chez 4 prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique des épisodes d'apnée dans les 24 heures suivant la vaccination sans autre cause retrouvée. L'un d'entre eux a nécessité une reventilation. Sen *et al.* [30.47] en 2001, chez 45 prématurés dont 85% étaient atteints de maladie pulmonaire chronique, ont trouvé 37,8% d'effets secondaires dont 20% sévères, essentiellement à type d'apnée et de bradycardie sans corrélation avec le poids de naissance ni l'atteinte pulmonaire. Dans le travail de l'équipe de

néonatalogie de l'hôpital Robert Debré, 4,6% parmi 86 enfants vaccinés à l'hôpital ont présenté des épisodes d'apnée avec malaise [30.48]. Il n'a pas été trouvé de différence dans la fréquence des effets secondaires entre les enfants vaccinés par le Pentacoq® contenant un anticoquelucheux à germes entiers (62 enfants) et le Pentavac® contenant un anticoquelucheux à 2 antigènes (24 enfants), mais les effectifs sont faibles. Dans cette étude, 2 enfants ont présenté une entérococolite ulcéronécrosante dans les 24 heures suivant la vaccination. Pfister *et al.* [30.49] ont rapporté chez 78 prématurés encore hospitalisés (âge gestationnel moyen de 28 ± 2 semaines, poids de naissance de $1\,045 \pm 357$ g), après un vaccin pentavalent contenant un vaccin anticoquelucheux acellulaire, la réapparition ou l'augmentation d'effets cardiorespiratoires chez 47% des enfants: 15% ont eu des apnées, 21% des bradycardies, 42% des épisodes de désaturation. La plupart de ces événements ont eu une résolution spontanée ou après une brève stimulation. Une ventilation au masque a cependant été nécessaire chez 5 des 78 enfants et une supplémentation en oxygène a été requise de façon transitoire chez 4 des 21 enfants ayant une maladie pulmonaire chronique. Le risque relatif est 5 à 8 fois plus élevé chez les enfants ayant une évolution encore instable ou des symptômes cardiorespiratoires persistant au moment de la vaccination.

Ces différentes observations justifient, à notre avis, de mettre en place une surveillance cardiorespiratoire pendant 48 heures lors de la primovaccination des prématurés nés à moins de 32 semaines d'AG et de faire chaque fois que possible la première injection dans le service de néonatalogie avant la sortie. Les doses suivantes peuvent être administrées sans précaution à tous ceux n'ayant pas posé de problème à la première vaccination. Il nous semble prudent de remettre sous monitoring pour la vaccination suivante les prématurés ayant fait une apnée et/ou une bradycardie à la première dose.

[Retour au début](#)

Conclusion

Plus encore que les nouveau-nés à terme, les prématurés sont vulnérables aux infections. La maturation immunitaire du prématuré dépend, comme chez le nouveau-né à terme, de la durée d'exposition postnatale et donc de l'âge chronologique et non de l'âge gestationnel. Les prématurés doivent être vaccinés dès l'âge de 2 mois suivant le programme du calendrier vaccinal habituel, auquel il faut ajouter à partir de 6 mois le vaccin antigrippal chez ceux présentant une maladie pulmonaire chronique. Les risques d'apnée et/ou de bradycardie chez les prématurés de moins de 32 semaines d'AG font recommander la première vaccination sous monitoring cardiorespiratoire pendant 48 heures. Chaque fois que possible cette vaccination sera faite avant la sortie de l'hôpital. Les doses suivantes peuvent être administrées sans précaution particulière à tous ceux n'ayant pas posé de problème lors de la première vaccination.

[Retour au début](#)

Bibliographie

- [30.1] Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996; 128: 654-9. Cité ici
- [30.2] Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis death: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics* 1996; 97: 607-12. Cité ici
- [30.3] Sarlangue J, Brissaud O. Le risque infectieux chez l'ancien «grand prématuré» et sa prévention. *Arch Pediatr* 2002; 4 (Suppl): 435S-437S. Cité ici
- [30.4] Gaudelus J. Vaccination anti-virus respiratoire syncytial. *Virologie* 2003; 7: S170-6. Cité ici
- [30.5] Floret D, Salle BL, Claris O. Faut-il vacciner les prématurés? *Arch Pediatr* 1999; 6: 607-9. Cité ici
- [30.6] Siegrist CA. Quand et comment vacciner les anciens prématurés? *Médecine et Hygiène* 2000; 58: 350-3. Cité ici
- [30.7] Siegrist CA. Vaccinations et réponses immunitaires du nourrisson. *Médecine et Enfance* 1998; 20: 581-4. Cité ici
- [30.8] Gaudelus J, Cohen R, Siegrist CA. Vaccinologie néonatale: bases théoriques. In: *Journées parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2004: 255-60. Cité ici
- [30.9] Reinert P, Gaudelus J. Progrès immunologiques apportés par les vaccins conjugués. *Med Therap Pediatr* 2002; 5 (hors série n° 2): 31-5. Cité ici
- [30.10] Barros C, Bravand P, Berney M, Brandt C, Lambert PH, Siegrist CA. Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses: predominance of a TH2-biased pattern which persists after adult boosting. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1489-96. Cité ici
- [30.11] Dawodu AH. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 504-7. Cité ici
- [30.12] Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Paul VK, Deorari AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81 (1): F64-6. Cité ici
- [30.13] Sebahatian MR, Hashem F, Hossain MM. Bacille Calmette Guérin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 679-82. Cité ici
- [30.14] Bernbaum JC, Daft A, Anolick R, Samuelson J, Barkin R, Douglas S et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J Pediatr* 1985; 107: 184-8. Cité ici

- [30.15] Linder N, Yaron M, Handsher R, Kuint J, Birenbaum E, Mazkereth R et al. Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr* 1995; 127: 128-30. Cité ici
- [30.16] Conway SP, James JR, Balfour A, Smithells RW. Immunization of the preterm baby. *J Infect* 1993; 27: 143-50. Cité ici
- [30.17] Pullan CR, Hull D. Routine immunization of preterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1438-41. Cité ici
- [30.18] Adeniyi-Jones SC, Faden H, Ferdon MB, Kwong MS, Ogra PL. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr* 1992; 120: 686-9. Cité ici
- [30.19] D'Angio CT, Maniscalco M, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae* and polio immunizations. *Pediatrics* 1995; 96: 18-22. Cité ici
- [30.20] Pistilli AMC, Regoli D, Podda A, Carlucci F, Valetti F, De Lucca EC. Safety and immunogenicity of a recombinant pertussis vaccine in premature and term infants. *Riv Ital Pediatr* 1995; 21: 221-8. Cité ici
- [30.21] Schoessler, Ficher D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999; 103: 1021. Cité ici
- [30.22] Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b Polyribosylribitol phosphate-outer Membrane Protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995; 96: 216-9. Cité ici
- [30.23] Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 525-9. Cité ici
- [30.24] Robinson MJ, Campbell, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 80: F69-71. Cité ici
- [30.25] Lau YL, Tam AYC, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121: 962-S Cité ici
- [30.26] Losonsky GA, Wasserman SS, Stefens I. Hepatitis B. Vaccination of premature infants. A reassessment of current recommendation for delayed immunization. *Pediatrics* 1999; 103: 487. Cité ici
- [30.27] Patel SM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 131: 641-3. Cité ici

- [30.28] Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, Demajo J, West DJ, Jawad AF et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997; 99: 534-6. Cité ici
- [30.29] Blondheim O, Bader D, Abend M, Peniakow M, Reich D, Potesman I et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal* 1998; 79: 206-8. Cité ici
- [30.30] Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsuloni P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 336-8. Cité ici
- [30.31] Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven year follow up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002; 109: 498-504. Cité ici
- [30.32] Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, McMahon B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 116-9. Cité ici
- [30.33] Saara TN and the Committee on Infections Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 193-8. Cité ici
- [30.34] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95. Cité ici
- [30.35] Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-6. Cité ici
- [30.36] Groothuis JR, Levin MJ, Leh MV, Weston JA, Hayward AR. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full term young children. *Vaccine* 1992; 10: 221-5. Cité ici
- [30.37] Slack HM, Schapira D, Thwaites R, Burrage M, Southern J, Andrews N et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2001; 184: 1617-20. Cité ici
- [30.38] Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour GB, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 966-8. Cité ici
- [30.39] Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DJ. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive

dexamethasone for chronic lung disease. *Pediatrics* 2004; 113: 733-7. Cité ici

[30.40] Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving immunisation for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 80: F69-71. Cité ici

[30.41] Clarke P, Powell PJ, Goldblatt D, Robinson MJ. Effect of a fourth *Haemophilus influenzae* type b immunisation in preterm infants who received dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: F58-61. Cité ici

[30.42] Saliou P, Ajjan N, Guerin N. Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés. *Arch Pediatr* 2002; 9: 629-37. Cité ici

[30.43] Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *J Pediatr Child Health* 1994; 30: 533-5. Cité ici

[30.44] Botham SJ, Issacs D, Henderson DJ. Incidence of apnea and bradycardia in preterm infants following DTP and Hib immunization: a prospective study. *J Pediatr Child Health* 1997; 33: 418-21. Cité ici

[30.45] Sanchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Summer J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997; 130: 746-51. Cité ici

[30.46] Slack MH, Schapira D. Severe apneas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81: 67-8. Cité ici

[30.47] Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 916-20. Cité ici

[30.48] Lefevre-Akriche S, Farnoux C, Le Huidoux P, Maury L, Aujard Y. Tolérance de la vaccination pentavalente contre diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite et *Haemophilus influenzae* b chez le prématuré. In: *Journées parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2003: 133-9. Cité ici

[30.49] Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaPbased combined immunization in verylow birth weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004; 145: 58-66. Cité ici

Chapitre 31 Vaccinations Chez L'enfant Voyageur

Nicole Guérin

Frédéric Sorge

Patrick Imbert

Corinne Laurent

Ananda Banerjee

Fatima Khelfaoui-Ladraa

Dominique Gendrel

Points essentiels

Chaque année, près de 500 000 enfants partent en voyage de France vers des destinations aux conditions sanitaires parfois sommaires.

Il est essentiel, avant leur départ de:

- s'assurer que le calendrier vaccinal français de routine a bien été respecté et éventuellement de le compléter;
- protéger l'enfant en fonction de la situation épidémiologique de la zone visitée, des conditions de son séjour;
- tenter de réduire les contre-indications faussement alléguées envers les vaccinations indispensables au voyageur;
- utiliser un programme de vaccination accéléré au besoin.

Les coordonnées des sites utiles pour connaître l'actualité sur les risques infectieux dans les pays de destination sont également rassemblées.

Les risques infectieux prévenus par des vaccins sont différents selon les régions du monde [31.1]. Une bonne connaissance de l'épidémiologie dans les pays visités est nécessaire pour conseiller opportunément les vaccins des enfants voyageurs. En France, plus de 2 millions de voyageurs partent chaque année vers l'Afrique subsaharienne, plus de 3 millions vont séjourner en Afrique du Nord, et 20 à 30% de ces voyageurs sont des enfants. La majorité de ces enfants voyageant vers les régions subtropicales sont issus de l'immigration et vont rendre visite à leur famille restée au village.

La consultation préalable au voyage d'un enfant est longue et devrait avoir lieu au moins 2 mois avant le départ. La préparation au voyage nécessite en effet souvent plusieurs vaccinations ou rappels. Le voyage est une bonne occasion pour s'assurer que le calendrier vaccinal est bien à jour [31.2]. Puis les vaccins nécessaires doivent être proposés selon la destination, pays tropical ou européen, pour donner des conseils adaptés.

Il conviendra de:

- s'assurer que le calendrier vaccinal français est à jour;
- — protéger en fonction de la situation épidémiologique de la région

visitée;

- — tenter de limiter les obstacles à la vaccination de l'enfant voyageur;
- — proposer un programme accéléré de vaccinations pour les départs rapides.

Tableau 31.1 Vaccinations de l'enfant voyageur

Calendrier vaccinal habituel: à appliquer toujours

- Vaccination contre le *tétanos*, la *diphtérie*, la *coqueluche*, la *poliomyélite*, les *infections à Haemophilus influenzae b*
- Vaccin *antipneumococcique* heptavalent conjugué
- Vaccination contre l'*hépatite B*: *indispensable*
- Vaccination contre la *rougeole*, les *oreillons*, la *rubéole* dès 9 mois, rappel entre 12 et 15 mois
- BCG dès la naissance

Vaccination obligatoire selon la réglementation internationale

- Vaccination contre la *fièvre jaune* à partir de 1 an, voire 6 mois si nécessaire (Afrique subsaharienne, Amérique du Sud)

Vaccinations indispensables dans certaines conditions

- Vaccination contre l'*hépatite A* (à partir de l'âge de 1 an)
 - Vaccination *antiméningococcique A+C*: pays de la ceinture africaine des méningites entre décembre et mai
 - Vaccination *antiméningococcique A+C+Y+W135*: pour Burkina-Faso et Niger
 - Vaccination contre la *typhoïde*: selon l'endroit et la durée du séjour
 - Vaccination préventive contre la *rage*: séjour prolongé en zone isolée à risque
 - Vaccination contre l'*encéphalite à tiques*: été en Europe centrale et orientale, en forêt
 - Vaccination contre l'*encéphalite japonaise*: Asie du Sud et du Sud-Est, séjour prolongé
-

I S'assurer que le calendrier vaccinal français est à jour

Le calendrier vaccinal officiel [31.2] est publié chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* et sa connaissance permet de vérifier que

l'enfant est réellement à jour des primovaccinations et des rappels et sinon de les compléter (*tab. 31.1*).

Les vaccinations et rappels antidiphtériques, antitétaniques, antipoliomyélitiques, anticoquelucheux sont indispensables.

Après l'épidémie du début des années 1990 en Europe de l'Est, qui a culminé en 1995 avec plus de 50 000 cas, l'incidence de la *diphtérie* a diminué de façon importante, mais la maladie y reste endémique, ainsi que dans le Sud-Est asiatique, en Amérique du Sud et en Afrique [31.1] : il faut donc s'assurer, selon l'âge, que les rappels des 6 et 11 ans ont été faits.

Le *tétanos* est ubiquitaire, et tout enfant, voyageur ou non, devrait être protégé.

La *poliomyélite*, dont l'élimination progressait jusqu'en 2003, fait depuis 2004, à partir du foyer du nord du Nigeria et de l'Inde, de nouvelles percées en Afrique subsaharienne et en Indonésie [31.3 , 31.4] (*fig. 31.1*). Il est important de vérifier l'état vaccinal des enfants voyageurs en particulier à destination de ces pays.

La *coqueluche* reste responsable, selon l'OMS, de 300 000 décès par an, en particulier de nourrissons de moins de 6 mois. Il est donc important de vacciner tôt et d'administrer les rappels recommandés, à 16-18 mois et à 11-13 ans.

La vaccination contre l'*hépatite B* est également indispensable. La couverture par la vaccination contre l'hépatite B des enfants de 2 ans en France est très basse, évaluée à 26% en 2003 pour les enfants nés en 2000, malgré les recommandations [31.5]. Elle n'est guère plus élevée pour les enfants d'âge scolaire. Dans le cas où les parents sont opposés au vaccin contre l'hépatite B, il faut leur rappeler le risque qu'ils prennent en le refusant. En effet, les pays en développement sont pour la plupart hyperendémiques pour le virus de l'hépatite B [31.6] (*fig. 31.1*). Le cancer du foie y est la deuxième cause de mortalité par cancer. Dans ces régions, la transmission horizontale d'enfant à enfant, décrite depuis longtemps, est fréquente [31.7]. Elle explique l'augmentation, au cours de l'enfance, de la prévalence de l'antigène HBs après la période néonatale. La contamination s'effectue également par voie transcutanée à la faveur de plaies, fréquentes chez les jeunes enfants. Ainsi, la prévalence du portage de l'antigène HBs à l'âge adulte peut atteindre 20% de la population en Asie ou en Afrique (50% dans certains villages d'Afrique occidentale).

Un schéma vaccinal unique en 3 injections, qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre 5 et 12 mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé, quel que soit l'âge de début de la vaccination. Le vaccin étant très efficace chez l'enfant, il n'y a pas lieu d'envisager de contrôle sérologique ni de rappels ultérieurs. Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant 3 doses à 1 mois d'intervalle et une 4^e dose 1 an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise. Il n'est pas possible chez l'enfant de moins de 10 ans d'accélérer la vaccination en cas de départ précipité, ni de

réduire le nombre de doses (*tab. 31.2*). En revanche, chez l'enfant de 10 à 16 ans, si le risque d'infection par l'hépatite B est faible ou si les projets de voyage sont lointains, une vaccination, effectuée avec 2 doses seulement, espacées de 6 mois, est efficace (séroconversion obtenue dans 99,4% des cas) [31.6]. Enfin, il faut rappeler que les antécédents familiaux de maladie démyélinisante ne sont pas une contre-indication et prendre le temps de convaincre les familles [31.8].

La vaccination contre la *rougeole* est indispensable. Beaucoup de rougeoles en Afrique surviennent entre 6 et 18 mois [31.9]. Il est donc préférable de vacciner les enfants voyageurs plus précocement qu'indiqué dans les recommandations générales du calendrier vaccinal, soit à partir de 9 mois. On propose la vaccination trivalente rougeole, oreillons, rubéole, suivie d'une seconde dose à l'âge de 12 mois, administrée au moins 1 mois après la première dose [31.2].

Les pays en développement sont des zones à risque élevé de tuberculose [31.10], avec des taux d'incidence parfois 10 à 20 fois plus élevés qu'en France (*fig. 31.1*). Il faut s'assurer que le BCG a été fait avant le départ et il est nécessaire de réaliser une intradermoréaction à la tuberculine (Tubertest®) au retour en cas de contagie [31.11].

Enfin et surtout, chez l'enfant de moins de 2 ans dans les pays d'Afrique subsaharienne, les *infections invasives* à *Haemophilus influenzae* de type b (*Hib*) et à *pneumocoques*, pneumonies et surtout méningites sont fréquentes. Il faut donc s'assurer que la vaccination Hib a été pratiquée et le rappel effectué. Il faut aussi certainement recommander aux familles qui partent au sud de la Méditerranée avec des enfants d'âge inférieur à 2 ans la vaccination par vaccin pneumococcique heptavalent conjugué, même si l'éventail de sérogroupes de ce vaccin ne couvre pas tout à fait la majorité de ceux rencontrés dans les pays du Sud. Les enfants voyageurs entrent d'ailleurs dans les indications officielles du Prévenar® en France [31.11]. *Streptococcus pneumoniae* est en effet la deuxième bactérie responsable de méningites en Afrique, après *Haemophilus influenzae* de type b. Il n'occupe la troisième place que lors d'épidémies de méningites à *Neisseria meningitidis* [31.12]. De plus, *S. pneumoniae* est le principal responsable de pneumonies bactériennes en Afrique, et l'efficacité du vaccin a été démontrée dans la prévention de ces pneumopathies [31.13]. La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent est désormais recommandée à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, selon un schéma comportant 3 injections à 1 mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à 12 mois.

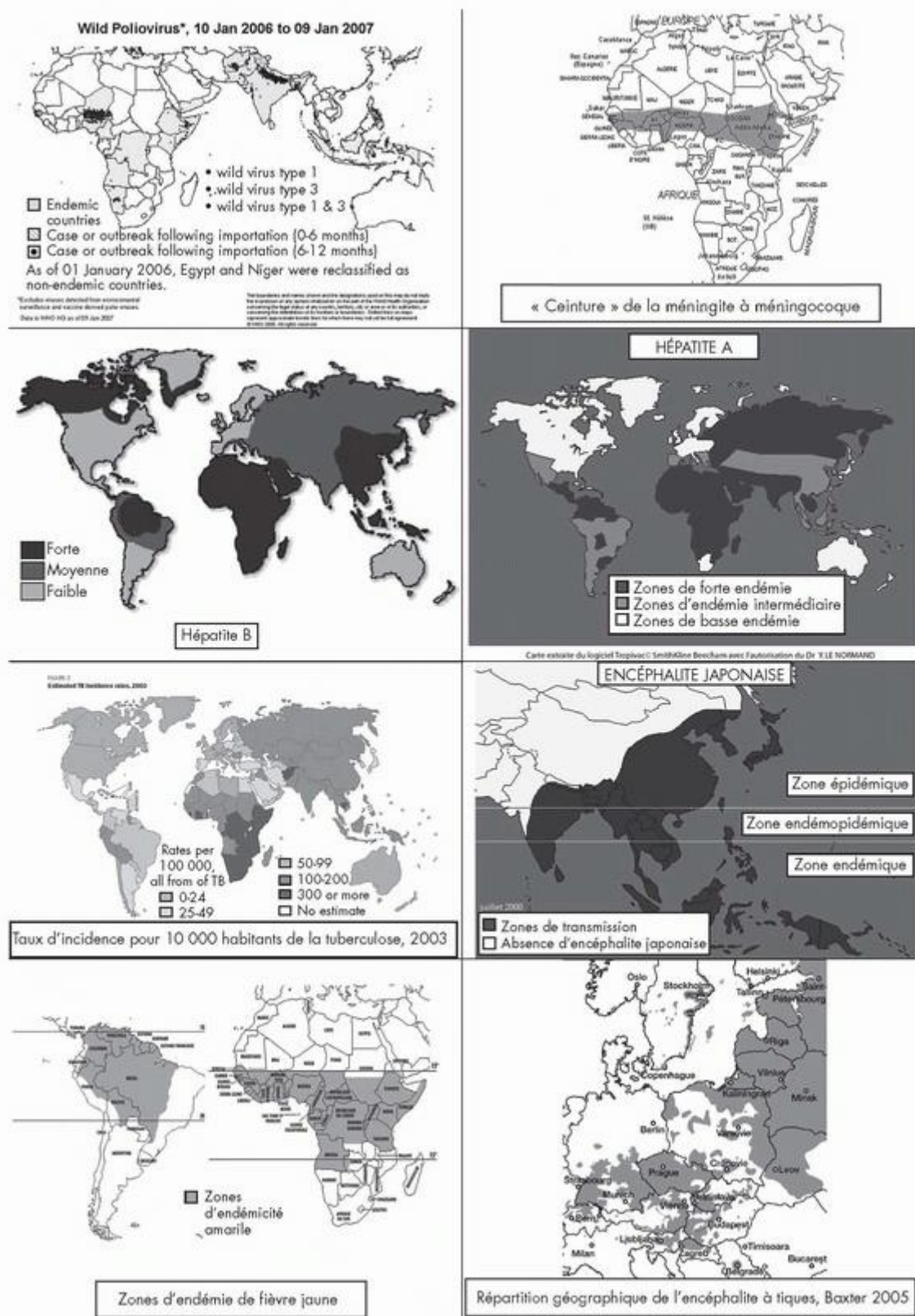


Figure 31.1 Répartition géographique de certaines maladies infectieuses (sources: OMS, CDC, Baxter)

Tableau 31.2 Sites Internet de conseils aux voyageurs et de médecine des voyages

Ministère de la Santé	www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/voyageurs/Guide des vaccinations 2006
Ministère des Affaires étrangères	www.diplomatie.gouv.fr/voyageurs/
Comité d'information médicale du ministère des Affaires étrangères	www.cimed.org
Institut de la veille sanitaire	www.invs.sante.fr (bulletins épidémiologiques hebdomadaires)
Institut national pour la prévention et l'éducation pour la santé	www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p3/a08.pdf (liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile en France) www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p3/a09.pdf (liste des centres de vaccination antirabique)
CHU de Rouen	www.chu-rouen.fr/cap/svhome.html
Institut Pasteur Paris	www.pasteur.fr/sante/cmed/csmmedvoy.html
Institut Pasteur Lille	www.pasteur-lille.fr/fr/sante/conseil_medical_voyageurs.htm
Ministère de la Santé du Canada	www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/tmp-pmv/travel/immpro_f.html
Organisation	www.who.int/ith/fr/index.html

II Protéger en fonction de la situation épidémiologique de la région visitée

Les recommandations générales concernant les voyageurs (précautions, chimioprophylaxie et vaccinations) sont publiées tous les ans sous le titre «Santé des voyageurs et recommandations sanitaires» [31.14] dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Ces recommandations, actualisées chaque année, sont en accès libre sur Internet. Le *Guide des vaccinations 2006* [31.15] donne tous les détails pratiques de ces vaccinations.

À l'échelle internationale, des informations sont données dans le *Yellow Book, Health information for international travel* des *Centers for Disease Control* des États-Unis [31.16] et dans *Voyages internationaux et santé, vaccinations exigées et conseils d'hygiène*, de l'Organisation mondiale de la santé [31.17].

La lecture de ces recommandations laisse parfois perplexe lorsque les conseils diffèrent. Il est nécessaire d'être au courant des épidémies locorégionales qui peuvent modifier les recommandations officielles. L'actualité épidémiologique mondiale et ses éventuelles conséquences vaccinales sont disponibles sur le réseau Internet (*tab. 31.2*).

A Vaccination contre l'hépatite A

L'hépatite A n'est pas toujours une maladie bénigne. On considère que 0,1% des hépatites ictériques sont sévères et que l'hépatite A est la première cause d'hépatite fulminante chez l'enfant dans le monde.

L'extrême fréquence des formes anictériques, donc méconnues, chez l'enfant favorise les contaminations intrafamiliales. Les formes ictériques se voient chez moins de 5% des enfants de moins de 3 ans et moins de 10% des enfants de moins de 5 ans. Dans tous les pays européens, on assiste à la baisse de l'endémicité de l'hépatite A. En France, en 1977, 50% des militaires de l'âge de 20 ans avaient des anticorps contre l'hépatite A et en 1997 seulement 11% [31.18].

Cette modification concerne toutes les couches sociales. En effet, dans les

années 1980, les jeunes enfants issus d'une famille récemment immigrée en France avaient 3 fois plus d'anticorps antivirus A que les enfants métropolitains à âge égal [31.18]. Cette différence s'estompe considérablement. En Hollande, en 10 ans, l'incidence de l'hépatite A chez les enfants issus de l'immigration a rejoint celle des enfants de familles européennes [31.19].

Les épidémies d'hépatite A observées en Hollande en septembre et octobre chez des personnes n'ayant jamais quitté le pays provenaient dans la grande majorité des cas de contaminations par des «porteurs» turcs et marocains de retour de leur pays. Dans plus de 60% des cas l'hépatite A était anictérique ou paucisymptomatique et observée chez des enfants [31.20].

Les zones à risque concernent tous les pays d'Afrique du Nord et d'Afrique noire puisqu'à l'âge de 20 ans, 90 à 100% des résidents sont porteurs d'anticorps anti-VHA (*fig. 31.1*). En Espagne, Italie du Sud et au Portugal, le pourcentage de personnes ayant fait une hépatite A avant 20 ans est souvent de l'ordre de 50% [31.21]. Les CDC d'Atlanta recommandent cette vaccination pour tous les voyageurs à destination de tous les pays du sud de l'Europe [31.22].

Le vaccin est un vaccin viral entier inactivé. L'Havrix® 720, présentation destinée à l'enfant, contient 720 unités Elisa de virus de l'hépatite A inactivé et purifié par dose et est indiqué à partir de l'âge de 1 an. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose, suivie d'un rappel 6 à 18 mois plus tard, par voie intramusculaire. Pour beaucoup d'experts, il s'agit d'une immunité définitive.

Le vaccin contre l'hépatite A est un vaccin très immunogène. On sait qu'une seule dose protège dans plus de 90% des cas.

La vaccination contre l'hépatite A devrait être proposée aux voyageurs de toutes les tranches d'âge. En vaccinant le jeune enfant voyageur, on le protège évidemment, mais on protège l'adulte à qui il pourrait la transmettre et chez qui le risque d'hépatite grave est plus élevé. On sait maintenant que les règles d'hygiène (lavage des mains, veiller à la consommation des boissons, des légumes et des fruits, etc.) sont insuffisantes et que la prophylaxie par immunoglobulines totales protège très mal, au prix d'injections répétées, chères et douloureuses.

Malgré tous ces arguments en sa faveur, la vaccination contre l'hépatite A est encore trop peu pratiquée, tant chez l'adulte que chez l'enfant voyageur [31.23].

B Vaccination contre la fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde est une maladie d'importation dans 75 à 80% des cas en France (130 cas annuels) [31.24] comme aux États-Unis (200 cas annuels) [31.25], prédominant chez les enfants de 5 à 14 ans. La vaccination est indiquée au cours de séjours prolongés dans des pays où les conditions d'hygiène sont précaires.

Les seuls vaccins disponibles en France sont des vaccins polysidiques: Typhim Vi® et Typherix®. Une injection, à réaliser au moins 15 jours avant le départ,

confère une protection d'une durée de 3 ans. L'enfant peut être vacciné à partir de 2 ans. Il faut bien se souvenir qu'elle protège contre *Salmonella typhi* mais ne protège pas contre les 2 500 autres sérotypes de salmonelles.

C Vaccination contre les infections invasives à méningocoque

Classiquement, les épidémies dans les zones sahéliennes sont des épidémies à méningocoque A, particulièrement importantes dans les collectivités d'enfants [31.12]. Cependant, dans certaines zones, sont apparues depuis 2002 des épidémies à méningocoque W135 associées au méningocoque A. Il faut conseiller le vaccin A+C à tous les enfants se rendant en période épidémique (décembre à fin avril) dans les pays de la ceinture de la méningite (fig. 31.1).

Pour les voyages à destination du Burkina-Faso et du Niger, sièges d'épidémies récentes à W135, il faut prescrire le vaccin A-C-Y-W135. L'actualité des épidémies de méningocoques est consultable sur le site Internet de l'OMS [31.26].

Il importe de bien distinguer d'une part les vaccins disponibles et leur mode d'administration chez l'enfant, et d'autre part les stratégies.

Le vaccin polysidique A+C est ancien et bien connu. Il est recommandé aux enfants de plus de 2 ans se rendant dans une zone où sévit une épidémie [31.2 , 31.14]. Une injection protège au bout de 10 jours et pour 3 ans: pour cette raison, un rappel tous les 3 ans est recommandé si le risque d'exposition persiste. Mais la réponse à la composante méningococcique A n'est pas suffisante si la vaccination est effectuée avant l'âge de 18 mois. Certains conseillent 2 injections à 3 mois d'intervalle au cours de la première année, ce qui entraînerait un taux de séroconversion acceptable. Cette attitude n'est pas recommandée par les autorités en France, elle est évoquée comme possible par l'OMS et elle est conseillée par certains auteurs américains, malgré l'absence de données sur l'efficacité de ce schéma vaccinal [31.27].

L'autre vaccin polysidique est le vaccin A-C-Y-W135, qui existe sous deux appellations, Menomune® et Mencevax®, disponibles seulement auprès des centres de vaccinations internationales. Comme pour le vaccin A+C, son efficacité (séroconversion) est faible chez l'enfant de moins de 2 ans.

Au total, il faut conseiller la vaccination méningococcique pour l'enfant voyageur se rendant en zone à risque d'épidémie, c'est-à-dire en Afrique sahélienne, dans la ceinture de la méningite, de décembre à fin avril (fig. 31.1).

En Europe, c'est surtout le sérogroupe C qui prévaut parmi les infections invasives à méningocoque. Vis-à-vis de ce sérogroupe, il existe quatre vaccins conjugués, efficaces chez le jeune enfant: Meningitec®, Menjugate®, Meninvact®, Neisvac®. Le schéma vaccinal comprend, pour l'enfant de moins de 1 an et à partir de l'âge de 2 mois, 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle; une troisième dose au cours de la deuxième année de vie, au moins 2 mois après la deuxième dose, serait utile. Pour les enfants de plus de 1 an, une seule dose est nécessaire. Ces vaccins ont été utilisés avec succès en Angleterre [31.28] et en Espagne dans les programmes nationaux de vaccination: ils sont destinés

aux zones de forte incidence d'infections invasives à méningocoque C, c'est-à-dire certains pays européens (Angleterre, Espagne, Suisse), où ils sont recommandés en routine.

D Vaccination contre la fièvre jaune

Rappelons que les zones endémiques se situent dans les zones intertropicales d'Afrique et d'Amérique (fig. 31.1). En France, la vaccination contre la fièvre jaune ne peut être effectuée que dans un centre de vaccination habilité à effectuer la vaccination anti-amarile, dont la liste actualisée figure en annexe 7 du *Guide des vaccinations* [31.15].

La vaccination anti-amarile est obligatoire pour la plupart des pays d'Afrique tropicale (Afrique du Sud et Madagascar exclus) et d'Amérique du Sud (sauf Argentine et Chili). Elle est indispensable car, même dans les zones où il n'y a pas eu de cas de fièvre jaune depuis plus de 40 ans, celle-ci peut réapparaître, par exemple à l'occasion d'une déforestation [31.29].

La vaccination anti-amarile, indiquée à partir de l'âge de 12 mois et possible à partir de 9 mois, est à faire 10 jours avant le départ et a une validité officielle de 10 ans [31.1 , 31.2]. Les contre-indications sont rares: allergie à l'œuf ou à l'un des composants et déficits immunitaires (séropositivité au VIH si le nombre des CD4 est inférieur à un seuil fonction de l'âge) [31.30]. Il faut cependant rester méfiant: certains contrôles sanitaires d'aéroports exigent le vaccin sans tenir compte des contre-indications. On est alors contraint à une vaccination immédiate sur place, ou à reprendre l'avion vers l'Europe ou à... négocier!

Le vaccin anti-amaril peut être au besoin effectué le même jour, mais dans des sites différents, que les vaccins antipoliomyélitique injectable, antidiphtérique, antitétanique, antirougeoleux, anticoquelucheux et contre l'hépatite A ou B. S'il n'est pas fait le même jour, il faut en principe observer un délai de 1 mois entre ce vaccin viral vivant et un autre vaccin viral vivant, par exemple le vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole.

E Vaccination contre la rage à titre préventif

La plupart des cas de rage rapportés dans le monde surviennent dans la péninsule indienne. Mais il existe aussi des cas dans la plupart des pays en développement, Afrique du Nord et Afrique noire notamment [31.31]. Les zones périurbaines ne sont pas épargnées. L'indication de la vaccination préventive dépend de l'accessibilité au vaccin curatif après une morsure, c'est-à-dire de la proximité d'une grande ville.

La vaccination préventive a trois avantages: elle suffit à protéger en cas d'exposition mineure passée inaperçue (cas fréquent des enfants qui jouent avec un chien sans se faire mordre), dans les expositions avérées, elle dispense des gammaglobulines (problème de leur disponibilité dans les pays en développement) et elle réduit de 5 à 2 le nombre d'injections à pratiquer dans la vaccination curative en cas d'exposition.

Deux vaccins sont actuellement disponibles (Vaccin rabique Pasteur® et Rabipur®).

La vaccination préventive consiste en 3 injections, à J0, J7 et J21 ou J28, avec un rappel 1 an plus tard. Elle confère une protection d'une durée de 5 ans. Il n'existe pas de contre-indications liées à l'âge. Le vaccin actuel, cultivé sur cellules Vero, est bien supporté. Le problème est celui de l'indication. Il est utile de le conseiller quand l'enfant va vivre dans une région de haute endémicité et qu'il risque d'être en contact avec des animaux enrégés. Il faut donc bien peser les indications et beaucoup de voyages ne le justifient pas. En cas d'exposition, des vaccins et des immunoglobulines contre la rage sont disponibles dans les pharmacies des grandes villes des pays en développement, mais leur qualité et leur accessibilité ne peuvent être garanties et la maladie est toujours mortelle. Un séjour prolongé dans des zones isolées doit faire recommander la vaccination préventive.

F Vaccination contre l'encéphalite japonaise

La vaccination contre l'encéphalite japonaise est indiquée pour un séjour prolongé en zone rurale en Asie du Sud (y compris l'Inde et le Népal) et en Asie de l'Est, selon les recommandations françaises. Le vaccin est disponible dans les centres agréés de vaccination (autorisation temporaire d'utilisation nominative) et s'administre en 3 injections, à J0, J7, J21 (la dernière au moins 10 jours avant le départ; rappel 2 ans plus tard).

Elle est possible chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an (entre 1 et 3 ans: demi-dose).

L'indication chez l'enfant est donc relativement rare. Le plus important est de se renseigner sur les sites Internet de l'OMS et de Médecine des voyages pour savoir la saisonnalité de l'infection par rapport à l'époque du séjour (*tab. 31.3* et *fig. 31.1*). Les recommandations peuvent varier de façon assez importante d'un pays à un autre en Asie du Sud-Est, où sont disponibles deux vaccins vivants atténués (cultivés sur cellule Vero) nécessitant une injection et un rappel à 1 an [31.32]. Mais rappelons que cette vaccination ne concerne que les zones rurales [31.33].

G Vaccination contre la grippe

Il faut vacciner contre la grippe les enfants à risques, c'est-à-dire:

- tous les enfants ayant une pathologie chronique respiratoire, rénale, cardiaque, métabolique (diabète) ou immunologique, quel que soit leur âge;
- les enfants atteints de drépanocytose (homozygote, SC, bêtathalassodrépanocytose);
- les enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile) [31.2].

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie de 0,25 ou 0,5 mL de vaccin, et il faut administrer, pour les enfants de 6 à 35 mois, une dose de 0,25 mL, pour l'adulte et l'enfant âgé de plus de 36 mois une dose de 0,5 mL. Pour les enfants de moins de 8 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant,

une seconde dose devra être injectée au moins 4 semaines plus tard.

Le risque existe toute l'année en zone intertropicale. Dans l'hémisphère Sud, où les saisons d'épidémie grippale sont inversées, le virus qui circule est la plupart du temps différent de celui qui est épidémique dans l'hémisphère Nord. Les disponibilités du vaccin adapté variant tous les ans et les difficultés à se le procurer en Europe étant tout aussi variables, il importe de se renseigner dans les centres de vaccinations internationales (*tab. 31.2*).

H Vaccination contre le choléra

Le seul vaccin qui était disponible en France, le Dukoral[®], était réservé aux personnels de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés en période d'épidémie [31.2]. Pour des raisons commerciales, ce vaccin a été retiré à l'initiative du laboratoire début 2007.

I Voyages en Europe

La seule recommandation spécifique concerne la vaccination contre l'encéphalite à tiques en cas de séjour en zone rurale ou de randonnée en forêt en Europe centrale ou de l'Est, au printemps ou en été. L'est de la Pologne, les Pays baltes, et la Fédération de Russie (et toute l'ancienne URSS) sont des zones de forte endémie [31.34] (*fig. 31.1*).

Deux vaccins sont disponibles en pharmacie (Ticovac[®], de Baxter, et Encepur[®], de Chiron). La vaccination comporte 3 injections: les deux premières entre 1 et 3 mois d'intervalle, la troisième 5 à 12 mois après la première, suivies d'un rappel tous les 3 ans, si la personne reste exposée à des risques d'infection. Aucune donnée ne justifiant un rythme de rappels aussi fréquents [31.35], les autorités suisses ont décidé d'espacer les rappels tous les 10 ans.

Le vaccin Ticovac Enfant[®] peut être administré chez l'enfant de 1 à 15 ans, et Ticovac Adulte[®] pour l'adolescent à partir de 16 ans et l'adulte. Encepur[®] peut être administré à partir de l'âge de 12 ans.

Enfin, en raison de la politique de vaccination systématique dans les îles britanniques, la question est souvent posée au médecin de l'utilité d'une vaccination contre le méningocoque C pour des enfants partant en Angleterre. La généralisation de la vaccination méningococcique C a fait diminuer de façon importante l'incidence de cette maladie en Angleterre. Le risque est donc à peine supérieur à celui de la France et une recommandation systématique pour tous les voyageurs n'a pas de justification. Cependant, il est habituel de recommander pour tous les adolescents vivant en internat, que ce soit en France, en Angleterre ou dans d'autres pays, une vaccination contre le méningocoque C et l'hépatite A. Il ne s'agit pas là d'une recommandation officielle mais d'une pratique de médecine individuelle propre à de nombreux médecins. C'est donc au praticien, après discussion avec les familles, de se prononcer.

De nouveaux vaccins apparaissent sur le marché international et pourraient être inclus dans un proche avenir dans les vaccinations de l'enfant voyageur. Il s'agit en particulier du vaccin contre les infections à rotavirus.

III Limitations de la vaccination de l'enfant voyageur

Outre les limitations communes à tous les vaccins, les vaccinations de l'enfant voyageur posent un problème économique: les enfants voyageurs font souvent partie de familles nombreuses et immigrées d'Afrique du Nord ou d'Afrique subsaharienne et ils y retournent l'été plus ou moins régulièrement.

Malheureusement, en France, les vaccins des voyageurs ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Certains conseils généraux consentent une dotation dans ce but aux structures de protection maternelle et infantile (PMI), mais cela n'est pas la règle. Les vaccinations représentent donc un investissement considérable pour le voyage d'une famille nombreuse. Le prix des différents vaccins et des médicaments prophylactiques éventuellement nécessaires risque de devenir rapidement insupportable pour une famille aux revenus modestes qui négligera ces préventions. On peut donc proposer l'étalement des vaccinations sur plusieurs années en anticipant les voyages futurs. La plupart de ces vaccinations confèrent une immunité très prolongée. Par exemple, la vaccination contre l'hépatite A effectuée très tôt dans la vie, à partir de l'âge de 1 an, avant même les voyages, protège les enfants pour une période de 20 ans et probablement à vie.

IV Vaccinations de dernière minute et programme accéléré

Malgré l'importance des vaccinations pour les candidats au voyage, les voyageurs ne sont pas toujours très prévoyants et se présentent souvent à la dernière minute pour se faire vacciner [31.36 , 31.37]. Il faut savoir qu'on peut administrer le même jour en des sites différents tous les vaccins nécessaires. Le *tableau 31.3* résume les âges et intervalles minimaux à respecter en cas de vaccinations urgentes pour départ précipité [31.38].

Il faut rappeler:

- la règle de ne pas rapprocher deux doses itératives d'un même vaccin, l'intervalle de 1 mois entre deux doses étant un intervalle minimal;
- le fait que les schémas réduits à deux doses utilisés chez l'adulte et l'adolescent à partir de 10 ans pour la vaccination contre l'hépatite B n'ont pas été validés chez l'enfant de moins de 10 ans;
- qu'il ne faut jamais mélanger des vaccins s'ils ne sont pas prévus et étudiés pour être mélangés;
- enfin, que si les différents vaccins inactivés peuvent s'administrer à des jours différents quel que soit l'intervalle, il faut respecter un délai d'au moins 4 semaines entre deux vaccins viraux vivants.

Retour au début

Conclusion

Les risques sanitaires auxquels sont exposés les enfants voyageurs doivent être présentés aux familles objectivement avec leurs mesures préventives. Celles-ci concernent en particulier la prévention des maladies évitables par vaccination. Les informations actualisées sont disponibles sur Internet ou sur des bases de données informatisées, utilisables à la fois par les médecins et les voyageurs. Le

rôle du médecin est de personnaliser ses conseils en fonction du voyageur, de ses spécificités d'âge et d'état de santé, de sa destination et des modalités de son séjour. Ce champ de la pédiatrie des voyages se développe à mesure que le nombre des enfants voyageurs augmente.

Tableau 31.3 Schéma de vaccinations accélérées pour départs précipités de l'enfant voyageur

Primovaccinations accélérées pour les vaccins de routine				
	Âge minimal	Intervalle minimal entre 1^{re} et 2^e dose	Intervalle minimal entre 2^e et 3^e dose	Âge et schéma recommandés
BCG	Naissance			Naissance
DTC	6 semaines	4 semaines	4 semaines	2, 3, 4 mois
Polio	6 semaines	4 semaines	4 semaines	2, 3, 4 mois
Hib	6 semaines	4 semaines	4 semaines	2, 3, 4 mois
Hépatite B	Naissance	4 semaines	> 8 semaines, > 16 semaines après la 1 ^{re} dose et pas avant l'âge de 6 mois	2, 4, 7 à 16 mois
Pneumo 7 conjugué	6 semaines	4 semaines	4 semaines	2, 3, 4 mois
Rougeole, oreillons, rubéole	9 mois	4 semaines, pas avant l'âge de 12 mois		12 mois, 13-23 mois
Primovaccination accélérée pour les vaccinations spécifiques des enfants voyageurs				
	Âge minimal	Intervalle minimal entre 1^{re} et 2^e dose	Intervalle minimal entre 2^e et 3^e dose	
Encéphalite à tiques	1 an	1 mois	8 mois	
Encéphalite	1 an	7 jours	14-30 jours	

japonaise

Fièvre jaune	1 an (6 mois si nécessité)		
Grippe	6 mois	4 semaines	
Hépatite A	1 an	6 mois	
Méningocoque A+C	2 ans		
Méningocoque A+C+Y+W135	2 ans		
Méningocoque C conjugué	6 semaines Si > 1 an, une seule dose	4 semaines	Rappel après 12 mois
Typhoïde	2 ans		

Retour au début

Bibliographie

[31.1] WHO. Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2005. Global summary. Country profile selection centre.
http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm. Cité ici

[31.2] Calendrier vaccinal 2007. BEH 2007; 31-32: 69-288. Cité ici

[31.3] Fonctionnement de la surveillance de la paralysie flasque aiguë et incidence de la poliomyélite, 2006. Relev Epidemiol Hebd 2006; 81: 440-4. Cité ici

[31.4] Progress toward Interruption of Wild Poliovirus Transmission - Worldwide, January 2005-March 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 458-62. Cité ici

[31.5] Denis F, Abitbol V, Aufrère A. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie. Med Mal Infect 2004; 34: 149-58. Cité ici

[31.6] Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. 4th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2004: 299-337. Cité ici

[31.7] Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, Lemon SM.

Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 478-87. Cité ici

[31.8] Zipp F, Weil JG, Einhaupl M. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Med* 1999; 5: 964-5. Cité ici

[31.9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in reducing global measles deaths, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 247-9. Cité ici

[31.10] Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. WHO/HTM/TB/2005.349. Cité ici

[31.11] Calendrier vaccinal 2004. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2004; 28-29: 121-5. Cité ici

[31.12] Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-1996. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 499-508. Cité ici

[31.13] Black S, Shinefield H, Ling S, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-5. Cité ici

[31.14] Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2007; 24: 207-16. Cité ici

[31.15] Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations (édition 2006). Saint Denis: Inpes, col «Varia», 2006. www.sante.gouv.fr, rubrique «vaccinations». Cité ici

[31.16] Kozarsky PE, Arguin PM, Navin AW. Health Information for International Travel 2005-2006. Yellow Book Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2006. Cité ici

[31.17] OMS. Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène. Guide pratique 2005. <http://www.who.int/ith/fr/>. Cité ici

[31.18] Buisson Y, Roue E, Molinie C, Laverdant C. Hepatitis A virus infections in the French army: epidemiology and prophylaxis. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. Enterically-transmitted hepatitis viruses. Tours: La Simarre, 1996: 78-84. Cité ici

[31.19] Sonder GJB, Van Steenbergen JE, Bovee LRM, Peerbooms PGH, Coutinho RA, Van den Hoek A. Hepatitis A virus immunity and seroconversion among contacts of acute Hepatitis A patients in Amsterdam, 1996-2000: an evaluation of current prevention policy. *Am J Publ Health* 2004; 94: 1620-5. Cité ici

[31.20] Van Gorkom J, Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Coutinho RA. Annual

epidemics of hepatitis A in four large cities related to holiday travel among immigrant children. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1919-23. Cité ici

[31.21] Dominguez A, Salleras L, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine* 2003; 21: 698-701. Cité ici

[31.22] Centers for Disease control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of Hepatitis A through active and passive immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48 (12): 1-36. Cité ici

[31.23] Gendrel D. Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2004; 11: 1360-6. Cité ici

[31.24] Institut de veille sanitaire. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France de 2001 à 2003.
http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/fievres_typhoides.html. Cité ici

[31.25] Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 346-53. Cité ici

[31.26] OMS. Lutte contre les épidémies de méningites à méningocoques: Guide pratique OMS. www.who.int/topics/meningitis/fr/. Cité ici

[31.27] American Academy of Pediatrics. Summary of Infectious Diseases. Meningococcal infections. In: Pickering LK, ed. «Red Book»: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 430. Cité ici

[31.28] Ramsay ER, Andrews N, Kaczmarski EB. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-6. Cité ici

[31.29] OMS. Situation de la fièvre jaune en 2004, Afrique et Amérique du Sud. *Relev Epidemiol Hebd* 2005; 29: 250-6. Cité ici

[31.30] OMS. Vaccin anti-amaril. *Relev Epidemiol Hebd* 2003; 78: 349-60. Cité ici

[31.31] Meslin FX. Rabies as a traveler's risk, especially in high-endemicity areas. *J Travel Med* 2005; 12: S30-S40. Cité ici

[31.32] OMS. Vaccins contre l'encéphalite japonaise. *Relev Epidemiol Hebd* 2006; 81: 331-40. http://www.who.int/wer/2006/wer8134_35.pdf. Cité ici

[31.33] Diagana M, Tabo A, Debrock C, Preux PM. L'encéphalite japonaise. *Med Trop* 2005; 65: 371-8. Cité ici

[31.34] Jaussaud R, Magy N, Strady A, Dupond JL, Deville JF. L'encéphalite virale à tiques. *Rev Med Intern* 2001; 22: 542-8. Cité ici

[31.35] Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O, Banzhoff A, Jaenig P, Stemberger R et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis-longer than expected. *Vaccine* 2004; 22: 2743-9. Cité ici

[31.36] Mackell SM. Vaccinations for the pediatric traveler. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1508-16. Cité ici

[31.37] Maloney SA, Weinberg M. Prevention of infectious diseases among international pediatric travelers: considerations for clinicians. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 137-49. Cité ici

[31.38] Zuckerman JN, Van Damme P, Van Herck K, Löscher T. Vaccination options for last minute-travellers in need of travel-related prophylaxis against hepatitis A and B and typhoid fever. *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 219-26. Cité ici

Chapitre 32 Vaccins de L'enfant Adopté

Nicole Guérin

Points essentiels

Quatre mille enfants venus de pays étrangers sont adoptés chaque année en France. Au mieux, leur état vaccinal est connu et peut être complété pour s'aligner sur les recommandations françaises. Parfois, on sait que l'enfant n'a jamais été vacciné et le rattrapage en fonction de l'âge est relativement facile. Enfin, et le plus souvent, l'incertitude est complète sur l'état vaccinal de l'enfant.

Des conseils sont ici prodigués pour le protéger de manière efficace, sans vaccinations inutiles et sans risque. Ces conseils permettent d'éviter à l'enfant adopté d'être contaminé ou de rester sans soin s'il l'a été, et enfin de ne pas être considéré comme un risque potentiel pour sa famille d'accueil et son entourage.

Selon les statistiques 2004 de la Mission de l'adoption internationale du ministère des Affaires étrangères français, le nombre de visas «adoption» accordés est passé de 935 en 1980 à 4 079 en 2004. Le nombre des pays d'origine est passé de 10 en 1980 à 77 en 2004. En 2004, 7 pays d'origine sont majoritaires, obtenant plus de 250 visas: Madagascar (292), la Colombie (314), le Vietnam (363), l'Éthiopie (390), la Fédération de Russie (445), la Chine (491) et Haïti (507). Seuls les deux premiers ont ratifié la Convention internationale du 29 mai 1993 sur la protection des enfants et la coopération en matière d'adoption internationale, dite Convention de La Haye [32.1]. Dans l'ensemble, un tiers des pays ont signé cette convention.

Les enfants sont parfois munis d'indications sur leurs vaccinations antérieures mais l'interprétation de ces informations peut être difficile: lisibilité de l'écriture, langue étrangère, variété de noms de vaccins font que la situation immunologique de l'enfant adopté peut ne pas être claire. En l'absence de documents, la connaissance des calendriers de vaccinations des différents pays, du programme élargi de vaccination de l'OMS ou de l'état immunitaire de l'enfant permettent de mettre à jour le statut vaccinal en évitant les effets indésirables d'une vaccination inutile. En présence de documents, se pose parfois la question de leur authenticité et aussi de la qualité des vaccins inscrits sur les documents vaccinaux.

La mise à jour du calendrier de vaccination d'un enfant doit se faire en fonction des recommandations vaccinales françaises, qui vont servir de référence, et des vaccinations déjà reçues par l'enfant, attestées par ses documents personnels vis-à-vis de la vaccination.

I Calendrier vaccinal français en 2007

Le calendrier vaccinal français 2007 se présente comme suit en *population générale pédiatrique* [32.2]:

- dès le premier mois: vaccination par le BCG pour les populations à risque (voir 10);

- à partir de 2 mois, vaccinations contre:
 - la *diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite* (DTCP), les *infections à Haemophilus influenzae b* (Hib): 3 injections à 1 mois d'intervalle;
 - les *infections invasives à pneumocoques*, par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent: 3 injections à 1 mois d'intervalle suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois;
 - l'*hépatite B* (HB): 2 injections à 1 mois d'intervalle, la troisième entre 5 et 12 mois après la deuxième la vaccination;
- à 12 mois: vaccination contre la *rougeole, les oreillons et la rubéole* (première dose); — entre 16 et 18 mois: vaccination contre la *diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à Haemophilus influenzae b* (premier rappel);
- avant 24 mois: vaccination contre la *rougeole, les oreillons et la rubéole* (deuxième dose);
- à 6 ans: vaccination contre la *diphtérie, le tétanos et la poliomyélite* (deuxième rappel);
- entre 11 et 13 ans: vaccination contre la *diphtérie, le tétanos et la poliomyélite* (troisième rappel), et contre la *coqueluche* (deuxième rappel);
- à 14 ans: vaccination contre les papillomavirus;
- entre 16 et 18 ans: vaccination contre la *diphtérie, le tétanos et la poliomyélite* avec un vaccin faiblement dosé en anatoxine diphtérique (quatrième rappel).

La vaccination anticoquelucheuse est conseillée avec le vaccin acellulaire. La vaccination poliomyélitique est effectuée avec le vaccin inactivé injectable.

Certaines vaccinations sont également effectuées *en fonction de risques spécifiques* liés à l'état de santé ou au mode de vie:

- de 6 mois à 18 ans: vaccination contre la grippe des enfants dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique et quel que soit leur âge, ceux souffrant de certaines pathologies chroniques;
- chez l'enfant de 24 mois à 59 mois, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques avec le vaccin heptavalent conjugué est fortement recommandée pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, ou les candidats à l'implantation, ou les porteurs d'implants cochléaires: 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué;
- à partir de 2 mois, vaccin antiméningococcique conjugué C pour les sujets contacts avec un cas d'infection invasive à méningocoques de séro groupe C, dans les zones à incidence élevée sur décision des autorités de santé, et pour les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique;
- pour les enfants de plus de 1 an voyageant en zone d'endémie, les jeunes

des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée: vaccination contre l'hépatite A.

Il est également mentionné que lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Il Rattrapage proprement dit

La conduite à tenir diffère selon que l'enfant n'a jamais été vacciné, que son schéma vaccinal est incomplet, ou que l'on n'a pas d'information.

A Vaccinations non faites

Le *tableau 32.1* présente le schéma de rattrapage des vaccinations à proposer selon l'âge des enfants encore non vaccinés, pour les aligner sur le calendrier vaccinal français (adapté des recommandations de l'Office fédéral de la santé publique suisse [32.3]).

Tableau 32.1 Rattrapage des vaccinations des enfants jamais vaccinés en fonction de l'âge à leur première visite

Âge	Antigènes	Nombre de doses requises	Primovaccination	Premier rappel	Deuxième rappel
1-5 ans	DT-Ca-	4	Mois 0: DT-Ca-Polio-	Mois 8 à 12: DT-Ca-Polio, HB	À 6 ans ou plus de 2 ans après le 1 ^{er} rappel: DT-Ca-Polio
	Polio	1	Hib-HB		
	Hib HB	3	Mois 2: DT-Ca-Polio, HB		
	ROR	2	Mois 0, 1		
6-10 ans	DT-Ca-	4	Mois 0: DT-Ca-Polio, HB	Mois 8 à 12: DT-Ca-Polio, HB	À 11-13 ans ou plus de 2 ans après le 1 ^{er} rappel: DT-Ca-Polio
	Polio	3			
	HB	2	Mois 2: DT-Ca-Polio, HB		
	ROR jusqu'à 13 ans		Mois 0, 1		
11-18 ans	DT-Ca-	3	Mois 0: DT-Ca-Polio, HB	Mois 8 à 12: DT-Ca-Polio, HB	Tous les 10 ans: dT-Polio
	Polio	3			
	HB	1	Mois 2: DT-Ca-Polio, HB		
	ROR jusqu'à 25 ans				

Tous les enfants non vaccinés âgés de 1 à 13 ans doivent recevoir 2 doses de vaccin rougeole-rubéole-oreillons, à au moins 1 mois d'intervalle, et ceux âgés de plus de 13 ans jusqu'à 25 ans, une seule dose.

B Vaccinations en retard ou incomplètes

Alors que l'habitude a été pendant longtemps de recommencer toutes les vaccinations demandant des doses multiples chez les enfants dont le schéma vaccinal n'était pas complet [32.4], la règle est maintenant, pour le rattrapage des vaccinations en retard chez l'enfant dont la vaccination avait été commencée, de compléter la vaccination et d'administrer le nombre de doses que l'enfant devrait avoir reçues en fonction de son âge, sans jamais dépasser le nombre qu'il aurait reçu s'il n'avait jamais été vacciné [32.5 , 32.6 , 32.7]. Cette notion est fondée sur l'existence d'une mémoire immunitaire qui permet à l'organisme de répondre rapidement à une dose de rappel même si la dose précédente est éloignée dans le temps.

Les différentes étapes et le déroulement des questions à se poser sont les suivantes:

- quels vaccins l'enfant a-t-il reçu?
- quels vaccins aurait-il dû recevoir compte tenu de son âge?
- quels vaccins manquent?
- les vaccins qui lui manquent sont-ils disponibles sur le marché?
- quelles solutions proposer?

Les solutions proposées peuvent être entièrement satisfaisantes ou seulement acceptables, voire non satisfaisantes: certains vaccins ne sont pas sur le marché sous forme monovalente (anticoquelucheux), des ruptures de stock peuvent gêner le rattrapage optimal (DTPolio).

C État vaccinal inconnu: que faire en l'absence de documents?

Un problème fréquemment rencontré en particulier dans le cadre de l'adoption internationale est celui des enfants dont le statut vaccinal est incertain ou inconnu [32.8]. On observe cette situation chez 65% des enfants adoptés.

Il faut d'abord savoir lire les certificats, avec les abréviations:

- DTP pour un pays anglophone correspond à *diphtheria, tetanus, pertussis*, soit diphtérie, tétanos coqueluche (et non polio comme un francophone serait tenté de croire);
- Vacuna triple correspond à rougeole (*sarampión*), rubéole (*rubeola*), oreillons (*parotidis*) dans les pays hispanophones.

Les principes de base sont les suivants [32.9]:

- il n'y a pas d'inconvénient à administrer un vaccin rougeole-rubéole-oreillons, Hib, ou polio à une personne éventuellement déjà immune;

- avant la vaccination contre l'hépatite B, il est utile de pratiquer une recherche de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBc. Aux États-Unis, sur 5 orphelins roumains adoptés par des familles, 4 ont été trouvés porteurs chroniques de l'antigène HBs, malgré un test initial négatif en Roumanie [32.10]. Il n'y a pas d'inconvénient à effectuer la vaccination chez une personne Ag HBspositive, mais ignorer ce statut peut priver l'enfant de traitement et menacer l'entourage non protégé de contamination;
- pour la vaccination combinée contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, les enfants peuvent présenter des réactions importantes, locales ou générales à une injection supplémentaire non nécessaire.

Par conséquent, en cas de doute sur la réalité d'une série vaccinale antérieure, il faut administrer une première dose de vaccin et titrer ensuite les anticorps tétaniques. Si la réponse après cette dose unique est faible, inférieure à 1 UI/mL d'antitoxine tétanique, l'enfant n'a probablement jamais été vacciné et il faut compléter le schéma vaccinal. Si la réponse en antitoxine tétanique est élevée, de type anamnétique, l'enfant a sûrement été vacciné auparavant, et son schéma vaccinal peut être considéré comme étant complet, y compris pour les valences non testées car les vaccins administrés sont associés, au minimum DTC et polio oral.

On peut également rechercher une cicatrice vaccinale (on trouve le plus souvent sur la face externe du bras ou la face antérieure de l'avant-bras une cicatrice de BCG administré par voie intradermique), dont la présence va guider l'interprétation des réactions tuberculiques en fonction de l'examen clinique.

III Différents calendriers vaccinaux dans le monde

Le calendrier recommandé minimal standard chez l'enfant dans les pays en développement comporte:

- dès la naissance: vaccination BCG et contre la poliomyélite;
- à partir de 6 semaines: vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* de type b et la poliomyélite, 3 doses à au moins 1 mois d'intervalle;
- dès la naissance ou à partir de 6 semaines (selon l'importance de la transmission périnatale de l'antigène HBs): 3 doses de vaccin anti-hépatite B à au moins 4 semaines d'intervalle;
- à partir de 9 mois: une dose de vaccin contre la rougeole et, dans les pays à risque, une dose de vaccin contre la fièvre jaune.

Le vaccin oral est recommandé pour la vaccination contre la poliomyélite.

Il faut savoir que dans la plupart des pays en développement ou en transition, les vaccinations antirubéoleuse, anti-ourlienne, anti-*Haemophilus influenzae* de type b ne sont pas couramment effectuées. En revanche, la vaccination contre l'hépatite B est généralement plus largement effectuée chez les enfants de moins de 12 mois en Chine (couverture vaccinale 2005: 84%), au Vietnam (94%), en Thaïlande (96%) ou en Corée (99%), qu'elle ne l'est pour les enfants français, dont actuellement à peine un tiers des enfants de moins d'un an ont reçu la

vaccination.

Tableau 32.2 Méthodes de titrages et seuil protecteur des différents anticorps

Vaccin	Volume de sang (en mL)	Tarif en B/coût (€)	Seuil/mL*
Diphtérie	1	28	1 UI
Tétanos	2	B70/19€	1 UI
Polio			1/8
Coqueluche à germes entiers			1/40-1/320
Coqueluche acellulaire			> 8 UA
Rougeole	1	B120/32€	1/10 ou > 150 UI
Rubéole	1	B40/10€	1/10 ou > 15 UI
Oreillons	1	B70/19 €	1/60 ou > 450 UI
Hib			> 15µg/mL anticorps anti-PRP
Hépatite B	1	B70/19€	> 10 mUI/mL anticorps anti-HBs
Varicelle	1	B120/32€	1,2 UI

* Le seuil de protection individuelle est inférieur à ces seuils, qui sont le minimum atteint si la dose vaccinale était un rappel.

Pour l'ensemble des pays du monde, on peut obtenir des informations sur le calendrier utilisé chez les enfants et le niveau de couverture vaccinale atteint sur le site Internet du siège de l'OMS à Genève [32.11].

Exceptionnellement, on peut avoir recours au titrage des anticorps circulants: les méthodes de titrages des différents anticorps et les seuils de protection sont rappelés dans le *tableau 32.2* . Ces titrages peuvent être utiles quand on a des doutes sur la qualité des vaccinations reçues.

Contrairement à certaines idées transmises, les vaccins utilisés sont généralement de bonne qualité, bien conservés et efficacement administrés (technique, mode d'administration) [32.12 , 32.13], et il n'est pas nécessaire de recommencer les immunisations à zéro lorsqu'un document certifie les vaccinations faites [32.8].

Un article récent [32.14] est venu jeter un doute spécifique sur la qualité de la protection immunitaire de 98 enfants adoptés en Hollande et venus de République populaire de Chine en dépit de l'inscription correcte de toutes les doses de vaccins requises sur leurs certificats de vaccination: 15% de ces enfants n'avaient pas de protection correcte contre la diphtérie contre 3% chez les enfants venant d'autres pays que la Chine, 13% n'était pas protégés contre le tétanos, alors que tous les enfants venus d'autres pays et les témoins des Pays-Bas étaient protégés. Pour la poliomyélite, la protection contre le type 1 était de 71% pour les enfants vaccinés en Chine, de 94% pour les enfants originaires d'autres pays et de 99% pour des petits Anglais vaccinés avec le vaccin polio oral. Pour le type 2, les pourcentages de protégés étaient respectivement de 94%, 100% et 96%, et pour le type 3 de 79%, 82% et 100%. Une autre équipe [32.15 , 32.16] a analysé un groupe de 70 enfants arrivant aux États-Unis avec un carnet de vaccination dûment rempli: ils n'étaient pas protégés contre la diphtérie dans 3% des cas, contre le tétanos dans 3% des cas, la coqueluche dans 50% des cas, la polio de type 1 dans 42% des cas, de type 2 dans 35% des cas, de type 3 dans 38% des cas, contre la rougeole dans 10% des cas, les oreillons dans 19% des cas et contre la rubéole dans 16% des cas. Les auteurs conseillent donc de vérifier systématiquement les taux d'anticorps des enfants adoptés.

La proportion de cas de rougeole introduits aux États-Unis via l'adoption internationale est passée de 2% en 1997 à 20% en 2001. En février 2001, un enfant adopté venant d'un orphelinat en Chine a déclaré une rougeole à son arrivée aux États-Unis, et 12 personnes furent contaminées. Une campagne de vaccination a dû être organisée dans l'orphelinat et l'état vaccinal des familles adoptantes vérifié et au besoin complété [32.17].

Retour au début

Conclusion

Dans le cadre du rattrapage vaccinal des enfants adoptés, il faut s'enquérir des vaccinations déjà reçues et au besoin les compléter en fonction du calendrier vaccinal français. En cas de doute ou de difficultés de lecture ou d'interprétation des documents, on peut se faire aider d'une traduction et aussi par la consultation du calendrier en vigueur dans le pays d'origine. Enfin, en l'absence de document et lors d'interrogation sur les vaccins reçus, une étude de l'état immunitaire de l'enfant, par examen sérologique des anticorps circulants, permet de compléter la protection et d'éviter des vaccinations inutiles.

Retour au début

Bibliographie

[32.1] Mission de l'Adoption internationale. Statistiques 2004.

http://www.france.diplomatie.fr/fr/IMG/pdf/stat_adoption_2004.pdf. Cité ici

[32.2] Calendrier vaccinal 2007. BEH 2007; 31-32: 69-88. Cité ici

- [32.3] Plan de vaccination Suisse 2006. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. www.swiss-paediatrics.org/guidelines/impfplan_06-fr.pdf. Cité ici
- [32.4] Le Masme A. Attitude du pédiatre chez l'enfant adopté de l'étranger. *Arch Pediatr* 1999; 6: 569-72. Cité ici
- [32.5] American Academy of Pediatrics. Active Immunization. In: Pickering LK, ed. «Red Book»: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy Pediatrics, 2003: 9-53. Cité ici
- [32.6] Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2002; 51 (RR-2): 1-36. Cité ici
- [32.7] Guide des vaccinations 2006. www.inpes.sante.fr. Cité ici
- [32.8] Schulte JM, Maloney S, Aronson J, San Gabriel P, Zhoi J, Saiman L. Evaluating acceptability and completeness of overseas immunization records of internationally adopted children. *Pediatrics* 2002; 109: E22. Cité ici
- [32.9] American Academy of Pediatrics. Medical Evaluation of Internationally Adopted Children. In: Pickering LK, ed. «Red Book»: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy Pediatrics, 2003: 173-8. Cité ici
- [32.10] Zweiser RJ, Fieldman BA, Squires RH. Chronic hepatitis B in adopted Romanian children. *J Pediatrics* 1992; 121: 572. Cité ici
- [32.11] WHO. Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofile/select.cfm. Cité ici
- [32.12] Chicoine JF, Chicoine L, Germain P. Adoption internationale: contexte de la visite médicale post-adoption. *Le Clinicien* 1998; 68-91. Cité ici
- [32.13] Guerin N, Imbert P, Gendrel D. Laboratory examinations and catch-up immunization of internationally adopted children. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Suppl 1): 236s-238s. Cité ici
- [32.14] Schulpen TWJ, Van Seventer AHJ, Rümke HC, Van Loon AM. Immunization status of children adopted from China. *Lancet* 2001; 358: 2131-2. Cité ici
- [32.15] Miller LC. Internationally adopted children-immunization status [Letter]. *Pediatrics* 1999; 103: 1078. Cité ici
- [32.16] Miller LC, Comfort K, Kelly N. Immunization status of internationally adopted children. *Pediatrics* 2001; 108: 1050-1. Cité ici

[32.17] Centers for Disease Control and Prevention. Measles outbreak among internationally adopted children arriving in the United States, February-March 2001. MMWR Morb Mort Wkly Rep 2002; 51: 1115-6. Cité ici

Index thématique

D

Développement clinique d'un vaccin15
analyse «per-protocole»24
analyse en intention de traiter24
avidité des anticorps19
développement d'un nouveau vaccin16
effet direct d'un vaccin17
effet indirect d'un vaccin17
efficacité protectrice clinique21
efficacité sérologique24
efficacité vaccinale2124
équivalent sérologique de protection25
essais de phase I17
essais de phase II18
essais de phase III21
études de *bridging*25
évaluation de la causalité du vaccin26
évaluation de la tolérance26
immunité à médiation cellulaire20
immunité humorale19
immunogénicité19
séroconversion19
séroprotection19

M

Maladies à prévention vaccinale109
contrôle110
élimination110
éradication110

ESEN2115

foyers de rougeole113

portage rhinopharyngé121

rappel naturel111

Renacoq117

Renarub115

résurgence de la coqueluche117

rougeole de l'adulte112

rubéole congénitale114

surveillance des maladies à prévention vaccinale111

système de surveillance122

vaccin pneumocoque120

vaccination contre *Haemophilus influenzae*118

vaccination contre la coqueluche116

vaccination contre la diphtérie119

vaccination contre la rougeole111

vaccination contre la rubéole114

vaccination contre la varicelle119

vaccination contre le méningocoque121

vaccination contre les oreillons115

vaccination des adultes DT-Polio-Coq acellulaire117

vaccination des femmes non protégées en maternité115

vaccins polysaccharidiques conjugués118

veille épidémique111

zona120

Mise au point d'un vaccin et recommandations57

Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA)58

Comité des médicaments à usage humain (CHMP)58

Comité économique des produits de santé61

Commission de la transparence⁵⁹⁶¹
Commission du contrôle de la publicité⁵⁹
contrôle de la qualité des vaccins⁶²
développement d'un nouveau vaccin⁵⁷
*European Public Assessment Report (EPAR)*⁵⁹
guide des vaccinations⁶³
Haut Conseil de la santé publique⁶⁰
Institut de veille sanitaire⁶⁰
intégration d'un nouveau vaccin⁵⁹
obligations vaccinales⁶⁰⁶²
procédure centralisée⁵⁸
procédure d'enregistrement du vaccin⁵⁸
procédure de commercialisation d'un vaccin⁵⁹
procédure de reconnaissance mutuelle du vaccin⁵⁸
procédure de remboursement par l'assurance-maladie⁶¹
procédure décentralisée⁵⁸
recommandations générales⁶³
recommandations vaccinales⁶⁰⁶²
résumé des caractéristiques du produit (RCP)⁵⁸

P

Pharmacovigilance des vaccins²⁹
affection auto-immune et vaccination contre l'hépatite B³²
atteinte démyélinisante et vaccination contre l'hépatite B³²
convulsions fébriles³⁴
effets indésirables graves³⁰
effets indésirables inattendus³⁰
hydroxyde d'aluminium³⁴
imputabilité³⁰
mort subite du nourrisson³²

myofasciite à macrophages34
notification spontanée30
pharmaco-épidémiologie31
résumé des caractéristiques du produit (RCP)31
Rotashield®32
vaccination hépatite B et sclérose en plaques33
vaccination ROR et autisme33
vaccination ROR et maladie de Crohn33
Progrès en vaccinologie93
adjuvants100
anatoxines94
combinaisons99
culture cellulaire des virus94
dengue97
génie génétique96
immunisation orale102
immunité cellulaire (induction)98
micro-aiguilles102
microarrays d'ADN100
nouveaux systèmes d'administration101
oligodinucléotides CpG100
organismes atténués93
organismes inactivés93
plantes rendues transgéniques102
plasmides d'ADN97
primovaccination/rappel99
pseudoparticules virales97
réarrangement96
sous-unités94

vaccin à ADN97

vaccin anticancer101

vaccin antigrippal95

vaccin antituberculeux97

vaccin contraceptif100

vaccinations thérapeutiques101

vaccinologie inverse100

vecteurs98

V

Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué281

antigène thymodépendant284

antigène thymo-indépendant284

bactériémies à pneumocoque283

efficacité du vaccin285

épidémiologie des infections à pneumocoque282

facteurs de risque d'une pathologie invasive284

immunogénicité285

impact de la vaccination au Canada289

impact de la vaccination aux États-Unis286

impact de la vaccination en France289

impact sur la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques288

impact sur le portage nasopharyngé et la résistance aux antibiotiques en France290

impact sur les infections invasives287289

impact sur les otites288

impact sur les pneumonies288

infections invasives à pneumocoque283

mémoire immunitaire285

méningites à pneumocoque283

otites282

pneumonies à pneumocoque282

portage du pneumocoque284

recommandations en France291

tolérance285

vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent284

vaccin conjugué nonavalent288

Vaccination anticoquelucheuse149

Vaccins anticoquelucheux à germes entiers150

contre-indications151

convulsions151

cris persistants151

effets indésirables bénins150

effets indésirables graves151

efficacité153

états de choc151

FHA (hémagglutinine filamenteuse)151

FIM (fimbriae)151

immunité à médiation cellulaire152

immunité humorale152

immunogénicité151

PRN (pertactine)151

PT (toxine de *pertussis*)151

syndrome hypotonie-hyporéactivité151

tolérance150

Vaccins anticoquelucheux acellulaires153

composition153

contre-indications155

corrélats de protection155

efficacité155

évolution du calendrier vaccinal157

FHA (hémagglutinine filamenteuse)154

FIM (fimbriae)154

immunogénicité155

primovaccination159

PRN (pertactine)154

PT (toxine de *pertussis*)154

rappel chez l'adulte159

recommandations françaises158

réponse à médiation cellulaire155

réponse immune humorale155

stratégie familiale de vaccination159

tolérance154

vaccins dTCaP158

Vaccination antigrippale323

Grippe324

adaptation du virus grippal328

allure évolutive d'une pandémie humaine346

attachement du virus326

autres complications335

complications extraréspiratoires333

complications respiratoires333334

contagiosité328

contamination interhumaine347

cycle viral326

épidémie annuelle330

épidémies humaines330

épidémiologie de la grippe humaine interpandémique328

ESWI (*European Scientific Working group on Influenza*)333

grippe aviaire H5N1 chez l'homme347

grippe espagnole de 1918-1919329

grippes animales341

groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG)332

immunité résiduelle330

manifestations cliniques chez l'adulte333

manifestations cliniques chez l'enfant334

mode de propagation328

morbidité324

mortalité324329335

pandémies (description historique)343

réplication du virus grippal327

réservoir de virus341

résurgence328

risque d'émergence d'un virus grippal nouveau chez l'homme344

rôle des enfants329

saisonnalité330

structure des virus grippaux325

sujets immunodéprimés334

surveillance des grippes humaines332

tests de diagnostic rapide334

variations des virus grippaux326

virus de la grippe324

virus de sous-type A(H5N1)345

virus réassortants345

zoonose324

Vaccin antigrippal335

actualisation de la composition antigénique336

allergies aux protéines de l'oeuf337
autres vaccins338
recommandations françaises339
schéma vaccinal des enfants340
stratégie vaccinale339
types de vaccins anti-influenza336
vaccin interpandémique335
vaccin pandémique348
vaccination des enfants339
vaccination des femmes enceintes339
vaccination des volailles351
vaccins antigrippaux fragmentés336
vaccins antigrippaux sous-unitaires336
vaccins vivants atténués337
Vaccination anti-**Haemophilus** de type b271
anticorps chez le grand enfant276
antigène thymodépendant272
doses d'antigène277
effet *priming*277
effets indésirables275
efficacité clinique du vaccin PRP-T274
évaluation médico-économique de la vaccination275
interactions antigéniques276
intérêt du rappel276
pneumonies275
politique vaccinale275
polysaccharide PRP272
problèmes posés par le vaccin anti-*Haemophilus*276
schéma vaccinal276

vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique (PRP-D)273

vaccin conjugué à une protéine diphtérique mutante (PRP-CRM 197) HbOC273

vaccin conjugué à une protéine membranaire du méningocoque B (PRP-OMP)273

vaccin conjugué à une protéine tétanique (PRP-T)274

vaccin polysaccharidique272

vaccins conjugués272

Vaccination anti-hépatite A237

effet de la vaccination de l'enfant239

effets secondaires des vaccins245

étude couts-bénéfices244

hépatite A dans le monde238

hépatite A en France238

IgG anti-VHA238

IgM anti-VHA238

prévention des cas secondaires243

rappel245

recommandations244

schéma de vaccination245

séroprévalence de l'hépatite A239

vaccination aux États-Unis240

vaccination de l'enfant voyageur241

vaccination de l'entourage d'un cas242

vaccination des patients avec hépatopathies chroniques242

vaccination en Catalogne240

vaccination en Israël240

vaccins disponibles244

Vaccination anti-hépatite B209

affections aiguës démyélinisantes (et)225

Ag HBc211

Ag HBe211
anticorps anti-HBs212219
couverture vaccinale217220
découverte du virus de l'hépatite B211
dépistage de l'Ag HBs223
durée de la protection219
effets indésirables des vaccins217
enquête de pharmacovigilance226
enquêtes pharmaco-épidémiologiques227
femmes enceintes223
immunogénicité214219
particules de Dane211
pharmacovigilance en France225
populations des Dom-Tom224
présentation des vaccins218
principe de précaution217
protection219
rapport bénéfice-risque231
recherche d'un lien de causalité227
recommandations françaises231
réunions de consensus217
sclérose en plaques (et)225229
stratégie vaccinale217
vaccin anticancéreux224
vaccin anti-hépatite B212
vaccin issu du génie génétique214
vaccination des groupes à haut risque215
vaccination des nourrissons217
vaccination en France215

vaccination universelle216

Vaccination antiméningococcique295

épidémiologie des infections à méningocoque en France295

infections invasives à méningocoque296

technique de génétique inverse301

vaccin A-C-W135-Y conjugué299

vaccin contre le méningocoque B299300

vaccins méningococciques C conjugués298

vaccins polysaccharidiques A-C et A-CW135-Y297

vaccins spécifiques de souche B300

vésicules membranaires300

Vaccination antipalustre371

Paludisme372

cycle érythrocytaire372

cycle évolutif du parasite *P. falciparum* et pathologie372

gamétocytes372

immunité antipalustre373

mérozoïtes372

phase hépatique préérythrocytaire372

schizontes372

sporozoïtes372

stratégies pour le développement d'un vaccin374

Vaccins antipalustres374

antigènes de surface des sporozoïtes374

autres vaccins peptidiques375

Circum Sporozoïte Protein (CSP)374

principaux antigènes cibles376

RTS, S374

RTS,S/AS02374

vaccins «multistades»376

vaccins bloquant la transmission375

vaccins de stades sanguins375

vaccins préérythrocytaires374

Vaccination anti-papillomavirus357

Papillomavirus humains (virus HPV)358

cancer361

cancer du col (épidémiologie)358

échappement au système immunitaire361

facteurs de persistance358

facteurs favorisant l'infection à HPV358

histoire naturelle359

infection génitale à HPV (épidémiologie)358

lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL)360

lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL)361

mécanisme d'oncogenèse360

réponse immune de l'hôte360

Vaccin anti-papillomavirus361

adjuvants363

anticorps neutralisants362

durée de protection365

efficacité363

essais chez l'animal362

essais vaccinaux chez l'homme362

immunogénicité363

impact sur le dépistage365

populations cibles364

protéine L1362

pseudoparticules virales ou VLP L1 (*viruslike-particles*)362

réaction croisée363

réponse immunitaire365

schéma vaccinal365

stratégies vaccinales364

tolérance363

vaccin bivalent 16-18361

vaccin quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18)363

vaccination dans les pays en voie de développement366

Vaccination antipoliomyélite139

contre-indications142

élimination de la poliomyélite en France143

éradication mondiale144

paralysies flasques140

pays endémiques145

poliovirus140

postéradication145

programme de confinement143

programme élargi de vaccination143

renforcement de la surveillance143

stratégies de vaccination142

surveillance clinique144

surveillance virologique144

vaccin inactivé injectable141

vaccin Sabin141

vaccin vivant oral141

Vaccination antirotavirus303

Rotavirus304

caractéristiques304

coûts socio-économiques309

description de la maladie304

efficacité de la protection induite par l'infection naturelle307

épidémiologie308

épidémiologie moléculaire des infections communautaires309

mécanismes de la réponse immunitaire306

morbidité308

mortalité308

physiopathologie305

protéines de structure305

variabilité des rotavirus311

virus dits «réassortants»311

Vaccin antirotavirus311

autres approches vaccinales317

développement311

échec du premier vaccin réassortant313

enjeux et défis des vaccins antirotavirus317

histoire de la vaccination311

invagination intestinale aiguë314

obstacles au développement des vaccins311

Rotarix®316

Rotateq®315

vaccins en cours de commercialisation ou de développement314

vaccins utilisant des souches «néonatales»316

virus animaux naturellement atténués312

Vaccination antirougeoleuse165

Rougeole166

anticorps167

calendrier vaccinal177

clinique166

complications graves167
couverture vaccinale170177
critères de déclaration des cas177
décès170
détection du virus167
diagnostic biologique167
en Europe171
encéphalite aiguë167
épidémiologie168
immunité antirougeoleuse168
incidence169
notification177
panencéphalite sclérosante subaiguë167
plan d'élimination176
pneumonie interstitielle à cellules géantes167
signalement177
Vaccins antirougeoleux171
contre-indications174
convulsions fébriles173
effets indésirables173
efficacité174
immunité postvaccinale172
immunogénicité172
pourquoi une deuxième dose?172
présentation171
réactions allergiques173
thrombopénie173
tolérance173
Vaccination antirubéoleuse181

Rubéole182

- chez la femme enceinte184
- clinique182
- diagnostic sérologique183
- épidémiologie183
- foetopathie182
- malformations congénitales182

Renarub184

- rubéole congénitale évolutive183
- rubéole congénitale malformative182
- stratégie de vaccination184

Vaccins contre la rubéole185

- contre-indications187
- couverture vaccinale186
- effets indésirables187
- efficacité185
- précautions d'emploi187
- programme d'élimination de la rubéole congénitale malformative185
- rattrapage vaccinal187
- recommandations185

Vaccination antivaricelleuse195

- complications196
- couverture vaccinale202
- durée de protection201
- efficacité clinique des vaccins197
- efficacité dans les collectivités d'enfants198
- efficacité en postexposition des vaccins197
- enfants leucémiques200
- enfants porteurs de tumeur solide200

épidémiologie de la varicelle197
éruptions «varicelliformes»199
greffés rénaux200
immunogénicité196
limites des vaccins200
nombre de doses201
rapport coût/bénéfice203
recommandations françaises199
syndrome néphrotique200
tolérance199
transmission du virus vaccinal199
transplantation d'organe200
transplantés médullaires200
vaccins contre la varicelle196
vaccins et grossesse199
zona202
Vaccination BCG125
administration du BCG127
arrêt de la vaccination généralisée en Suède130
BCGites disséminées133
contre-indications du BCG127
contrôle de la réponse vaccinale127
couverture vaccinale133
effets indésirables du BCG127
efficacité du BCG129
enfants à risque élevé de tuberculose133
historique126
nouveaux vaccins134
ostéites à BCG128

politique de vaccination129

prévention des méningites tuberculeuses129

suppression de la revaccination131

suppression des tests tuberculiniques131

Vaccination chez l'enfant voyageur433

calendrier vaccinal français434

coqueluche434

diphtérie434

hépatite B434

infections à *Haemophilus influenzae* b435

infections à pneumocoques435

poliomyélite434

programme accéléré de vaccination442

rougeole435

santé des voyageurs et recommandations sanitaires437

tétanos434

tuberculose435

vaccination contre l'encéphalite à tiques441

vaccination contre l'encéphalite japonaise440

vaccination contre l'hépatite A437

vaccination contre la fièvre jaune439

vaccination contre la fièvre typhoïde438

vaccination contre la grippe440

vaccination contre la rage440

vaccination contre le choléra441

vaccination contre le méningocoque441

vaccination contre les infections invasives à méningocoque438

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons187

complications des oreillons187

effets indésirables des vaccins190

efficacité des vaccins189

oreillons187

présentation des vaccins189

recommandations189

réseau EPIVIR188

Vaccination de l'enfant adopté447

calendrier recommandé minimal dans les pays en développement450

calendrier vaccinal français448

calendriers vaccinaux dans le monde450

état vaccinal inconnu450

seuil protecteur des différents anticorps451

titrage des anticorps circulants451

vaccinations en retard449

vaccinations incomplètes449

vaccinations non faites449

Vaccination du prématuré421

BCG422

calendrier vaccinal des prématurés425

corticothérapie et vaccination425

diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche423

grippe425

Haemophilus influenzae b (Hib)423

hépatite B424

immunoglobulines427

maturation des réponses immunitaires422

méningocoque du groupe C425

pneumocoque424

réponses aux antigènes du calendrier vaccinal422

Synagis®427

tolérance des vaccins chez le prématuré428

transfusions427

vaccin anticoquelucheux acellulaire423

vaccin antigrippal427

vaccin heptavalent conjugué antipneumococcique427

vaccination de l'entourage427

vaccins anti-hépatite B426

vaccins hexavalents426

vaccins pentavalents425

Vaccination et maladies sous-jacentes405

allergie aux protéines de l'oeuf413

allergie à la gélatine414

anémie hémolytique407

arthrite rhumatoïde407

asplénie411

BCG414

convulsions fébriles412

déficit en complément412

diabète417

diabète de type 1407

drépanocytose411

enfant en insuffisance rénale417

enfants nés de mères séropositives pour l'infection à VIH407

hépatopathies415

lupus érythémateux407

maladies aiguës406

maladies auto-immunes407

maladies chroniques406

maladies neurologiques412

mucoviscidose415

myasthénie407

néphropathies415

patients immunodéprimés407

phénomène du «flash»414

purpura thrombopénique407

réaction du greffon contre l'hôte chronique411

sclérose en plaques407

syndrome de Guillain-Barré407

syndrome de Kawasaki414

syndrome néphrotique415

thyroïdite407

troubles de l'hémostase413

vaccination après chimiothérapie408

vaccination après greffe de moelle osseuse410

vaccination de l'entourage407

vaccination des sujets allergiques413

vaccination et corticothérapie410

vaccination et greffe d'organe solide411

Vaccination et santé publique37

AMM39

balance bénéfice/risque41

bénéfice attendu des nouveaux vaccins40

Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)52

calendrier vaccinal42

calendrier vaccinal en France52

Comité économique des produits de santé53

Comité technique des vaccinations (CTV)52

Commission de transparence52

Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF)52

coût des nouveaux vaccins40

coût/avantage40

coût/efficacité40

couverture vaccinale39424555

effet indirect de la vaccination38

effets indésirables46

efficacité vaccinale4555

élimination38

éradication38

études séro-épidémiologiques49

Haut Conseil de la santé publique52

Haute Autorité de santé52

mise sur le marché d'un vaccin39

obligation vaccinale43

politique vaccinale434547

procédure centralisée39

procédure de reconnaissance mutuelle39

recommandations39

sécurité des vaccins41

service médical rendu (SMR)53

stratégie vaccinale39

surveillance épidémiologique47

tolérance40

vaccination contre l'hépatite B53

vaccination et santé publique38

Vaccination: immunologie1

adjuvants7

anticorps protecteurs4
antigènes polysaccharidiques45
centres germinatifs5
différenciation des lymphocytes11
immunité de groupe10
immunité innée3
intervalle minimal entre deux doses du même vaccin6
lymphocytes B mémoire8
mécanismes protecteurs2
mémoire immunitaire89
persistance des anticorps7
primovaccination7
protection vaccinale10
réponses anticorps6
réponses lymphocytaires T10
types de vaccins2
vaccins conjugués6
vaccins polysaccharidiques6
voie Th110
voie Th210
Vaccinologie pratique83
associations vaccinales86
carnet de vaccination86
classification des vaccins84
conditions d'utilisation des vaccins85
conditions de conservation des vaccins85
contre-indications vaccinales88
espacement des doses vaccinales86
interchangeabilité des vaccins88

interrogatoire standardisé avant vaccination85

précautions du geste vaccinal85

rattrapage des vaccinations89

règles d'associations vaccinales86

site d'injection91

voies d'administration des vaccins91

Vaccins multivalents, combinaisons vaccinales249

combinaison DTC_α-Hib et vaccin inactivé antipolio (Pi)254

combinaison DTC_α-Hib-hépatite B254

combinaison du vaccin anti-*Haemophilus b* avec DTC_α253

combinaison du vaccin anti-*Haemophilus b* avec le DTCoq_e253

combinaison du vaccin anti-*Haemophilus b* avec le DTCoq_e-polio253

combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α258

combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α-Hib258

combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC_α-Pi-Hib, ou vaccins hexavalents258

combinaisons diphtérie, tétanos, coqueluche avec ou sans poliomyélite251

combinaisons vaccinales et système immunitaire250

interactions chimiques251

interactions physiques251

protection contre l'*Haemophilus influenzae b*252

protection contre l'hépatite B257

protection contre la coqueluche255

vaccins hexavalents258

Vaccins polysaccharidiques conjugués265

antigènes thymodépendants266

antigènes thymo-indépendants266

conjugaison d'un antigène protéique à un polyside266

immunité de groupe268

polysides capsulaires266

polysaccharide PRP268

propriétés immunologiques thymodépendantes267

protéines *carrier*268

réponse thymodépendante266

*Salmonella typhi*269

*Streptococcus B*269

vaccins altruistes268

vaccins conjugués268

vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae b* (Hib)268

vaccins conjugués contre *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C268

vaccins contre *Neisseria méningitidis A, C, W135, Y*268

vaccins contre *Streptococcus pneumoniae*268

Vaccins: un point de vue de l'industrie65

AMM et recommandations76

caractéristiques des vaccins67

combinaisons vaccinales73

contrôles de qualité des vaccins75

coût de développement73

développement clinique des vaccins72

développement pharmaceutique70

dossier d'enregistrement des vaccins76

efficacité du vaccin «sur le terrain» (*effectiveness*)77

efficacité vraie77

environnement sociétal du vaccin68

évaluation72

formulation pharmaceutique70

industrie du vaccin68

investissement pour le développement d'un vaccin73

phosphate d'aluminium70

preuve du concept72

principe de précaution69

processus de recherche des vaccins69

production industrielle73

reproductibilité72

sels de mercure70

vaccinologie78

vaccins inactivés75

vaccins vivants atténués75

VIH379

Vaccins VIH384

accessibilité aux cibles antigéniques387

adénovirus recombinants385

ADN nu386

anticorps monoclonaux387

anticorps neutralisants387

approches vaccinales384

canarypox recombinant (ALVAC)386

candidats vaccins induisant une immunité cellulaire385

essais de phase III388

immunité cellulaire384

immunité humorale387

immunogénicité de l'enveloppe387

lipopeptides386

MVA (*Modified Vaccinia Ankara*)385

poxvirus recombinants385

protection partielle384

vecteur rougeole386

vecteurs bactériens (BCG)386

virus vivant atténué387
virus vivants recombinants385
VIH381
biologie381
boucle V3384
corrélats de protection383
mécanismes de protection383
modèles animaux384
protéines virales381
variabilité381
Voies d'administration des vaccins393
BCG SSI®395
choix de la voie d'injection397
douleurs398
hydroxyde d'aluminium398
immunisation par voie conjonctivale401
immunisation par voie génitale401
immunisation par voie muqueuse400
immunisation par voie orale400
immunisation par voie rectale401
immunisation par voie sublinguale401
immunisation par voies respiratoire et nasale401
immunogénicité et voie d'injection399
maladie neuromusculaire397
modes d'administration des vaccins394
patchs vaccinaux400
pistolet injecteur400
réactions locales398
sujets hémophiles397

sujets sous anticoagulants397
sujets thrombocytopéniques397
tolérance et voie d'injection397
vaccins adsorbés sur adjuvant tel398
vaccins injectables395
vaccins oraux397
voie intradermique395
voie intramusculaire396
voie sous-cutanée396
voie transdermique399